C.3.A.121

REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO

. Med. trop. São Paulo, vol. 2, n.° 5, p. 243 - 290 ★ Setembro/Outubro, 1960

O caminho certo na terapia da amebíase...

DIANTIL

(Clorbetamida)

Amebicida não-metálico...

de ação intensa...

com doses reduzidas

"Diantil é um amebicida sintético não-metálico que se caracteriza por grande atividade e baixa toxicidade". *E. W. Dennis e D. A. Berberian, Antibiotics & Chemotherapy, 6:554, maio, 1954.*

"O que mais sobreleva notar, no tratamento com Diantil, é sua perfeita tolerância." *D. T. Lucena e R. J. Marques, Revista Brasileira de Medicina, vol. XIII, n.º 11, nov. 1955.*

Comprimidos contendo 0,5 g de N-(2,4-diclorobenzil)-N-(2-hidroxietil) dicloroacetamida. Caixas de 24

DIANTIL Marca registrada é um produto **WINTHROP**

WINTHROP

Distribuidores: The Sydney Ross Co., Av. Rio Branco, 251, 11.º and., Rio de Janeiro

D 11 - 60

Galeria de Tropicalistas Brasileiros

ROCHA LIMA

Filho de conceituado clínico do Rio de Janeiro, Henrique da Rocha Lima nasceu nesta cidade a 24 de novembro de 1879 e nela completou seus estudos até o doutorado em medicina, com defesa de tese sôbre "Esplenomegalia nas infecções agudas".

Ainda como estudante, aproxima-se de Oswaldo Cruz, que lhe desperta a vocação científica e, logo após a formatura, viaja para a Alemanha, a fim de aperfeiçoar-se. Em Berlim, sob a orientação de Ficker, amplia seus conhecimentos de Microbiologia e, ao lado de Kaiserling e Orth, especializa-se em Anatomia Patológica. Regressa ao Brasil dois anos mais tarde e colabora intensamente, de 1903 a 1909, como auxiliar imediato de Oswaldo Cruz, na formação do núcleo científico de Manguinhos. Distinguido, porém, com honroso convite de Dürck, aceita o cargo de assistente-chefe do Instituto de Patologia de Jena, cargo do qual se exonera, porém, apenas oito meses mais tarde, a fim de ingressar no corpo de cientistas do "Tropen Institut" de Hamburgo. Sua atuação neste Instituto, onde pernameceu de 1910 a 1928, foi das mais brilhantes. Em 1919, profere sua aula inaugural como docente livre da Universidade de Hamburgo e pouco depois é nomeado Professor. É pertinente notar que, em consideração a seus méritos como cientista, foram-lhe dispensados exames ou quaisquer outras formalidades para o reconhecimento de seu diploma brasileiro.

Durante longos anos lecionou Rocha Lima nos cursos do "Tropen Institut", seja em alemão, sua segunda língua, seja em português, especialmente para médicos sul-americanos. Sua carreira científica se inicia pròpriamente no Instituto de Medicina Tropical de Hamburgo. Retoma desde logo as pesquisas que iniciara em Manguinhos sôbre a histopatologia do fígado na febre amarela, pesquisas que culminam na caracterização precisa do que hoje se denomina "lesão de Rocha Lima". São também desta fase inicial os trabalhos sôbre doença de Chagas, verruga peruana, blastomicose e outros.

Em dezembro de 1914, é comissionado, juntamente com von Prowazek, para estudar a etiologia do tifo exantemático. Dirige-se para Kottbus, próximo de Berlim, onde ambos os pesquisadores se infectam ao examinar piolhos de doentes, vindo von Prowazek a falecer em fevereiro de 1915. Convalescente, Rocha Lima retoma os trabalhos, ora em Hamburgo, ora na cidade polonesa de Wroclavek e, em junho de 1916, no Congresso Alemão de Medicina Militar, reunido em Varsóvia, pode já apresentar argumentação convincente em favor do papel da *Rickettsia prowazek* na etiologia do tifo exantemático. São numerosos, então, os trabalhos que publica sôbre o etiologia do *typhus*, sendo de notar em todos êles a profundeza peculiar aos grandes pesquisadores.

Rocha Lima colaborou em numerosas monografias sôbre temas variados de Medicina Tropical, e.g., sôbre febre amarela (em colaboração com Miguel Couto) e sôbre doença de Chagas (em colaboração com Carlos Chagas e E. Vilela) no "Handbuch d. Tropenkrank." de Mense; sôbre clamidozoários e estrongiloplasmas, no "Handbuch d. path. Protozoen" de von Prowazek; sôbre riquétsias e verruga peruana, no "Handbuch d. path. Mikroorganismen" de Kolle, Kraus & Uhlenhuth; sôbre protozooses cutâneas e granuloma venéreo (em colaboração com M. Mayer) e sôbre blastomicoses, no "Handbuch d. Haut u. Geschlechtskrank." de Jadassohn. Já no Brasil, em 1939, publicou, com Reis e Silberschmidt, extensa monografia sôbre métodos de trabalho em Virologia, no "Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden" de Abderhalden.

Convidado em 1920 para dirigir o Butantan, recusa por não lhe parecerem suficientes os meios oferecidos para a reorganização do Instituto. Oito anos mais tarde, porém, aceita o convite que lhe é dirigido por Artur Neiva para colaborar, como Vice-Diretor, na formação do Instituto Biológico de São Paulo. Aceita a incumbência, passa a Diretor em 1933 e, dentro de pouco tempo, graças a suas extraordinárias qualidades humanas e a uma enorme dedicação à tarefa empreendida, conquista para o Instituto sólida reputação científica no país e no estrangeiro. Sua atuação fecunda no Instituto Biológico de São Paulo se exerceu ininterruptamente durante cêrca de vinte anos, vindo a aposentar-se em 1949, aos 70 anos de idade.

Avêsso a distinções e honrarias, recebeu, não obstante, numerosas e significativas homenagens de países estrangeiros, como a Cruz de Ferro da primeira guerra mundial, a Medalha de Benemerência do Papa Pio XI, a Medalha Nocht do "Tropen Institut", as insígnias de honra da Cruz Vermelha Alemã, o título de Cavalheiro da Ordem da Águia do govêrno alemão e outras.

Seu falecimento ocorreu a 12 de abril de 1956, aos 76 anos, ainda em pleno vigor de uma inteligência lúcida inteiramente devotada aos interêsses da ciência.

O. Bier

Gallery of Brazilian Tropicalists

ROCHA LIMA

Son of a well known physician, Henrique da Rocha Lima was born in Rio de Janeiro, on November 24, 1879. All his schooling was done in this city, where he obtained his M.D. degree with a thesis on "Splenomegaly in acute infections".

While still a student he met Oswaldo Cruz who awakened in him a yearning for scientific research. Soon after graduation he went to Germany, where, under Fiker's guidance, he broadened his knowledge of Microbiology; later specializing in Histopathology, under Kaiserling and Orth.

After two years in Germany, Rocha Lima came back to Brazil, where, from 1903 to 1909, as an assistant to Oswaldo Cruz, he was one of the builders of the scientific center of Manguinhos. Invited by Dürick, he then accepted the post of Chief-assistant to Jena's Pathological Institute; however, eight months later he resigned to become a member of the scientific staff of Hamburg's "Tropeninstitut". His activities here extended from 1910 to 1928 and were brilliantly executed.

In 1919 Rocha Lima delivered his first lecture as "Docente-livre" of the Hamburg University and soon afterwards he was appointed Professor. It should be noted that, due to his merits as a scientist, he was spared the necessity of further exams or other formalities for acceptance of his Brazilian degree.

For a great many years Rocha Lima lectured at the "Tropeninstitut", either in German or in his native tongue: in this latter case especially for South-American physicians. His scientific career can be properly said to have begun at the Hamburg "Tropeninstitut". Almost at once he reconvened the studies on histopathology of the liver in yellow fever, started at Manguinhos. Those researches resulted in the precise characterization of what is known presently as "Rocha Lima's lesion". His work on Chaga's disease, "verruca peruana", blastomycosis, and other diseases also belong to this initial stage.

In December 1914, together with von Prowazek, he was appointed to study the etiology of typhus exanthematicus. In order to carry out this commission both researchers went to Kottbus, near Berlin, where the two became infected while examining lice taken from people with the disease. Von Prowazek, unble to resist the illness, died in February of 1915. While still convalescing Rocha Lima plunged again into work either in Hamburg or in the Polish city of Wroclavek; where in June of 1916, at the German Congress of Military Medicine held in Warsaw, he was able to present convincing arguments in favor of the role of *Rickettsia prowazeki* in the etiology of exanthematic typhus. From then on a great number of papers on the etiology of typhus were published bearing the minuteness and depth peculiar to great researchers.

Rocha Lima cooperated in a great number of monographs on various subjects concerning Tropical Medicine, as for instance on yellow fever (in cooperation with Miguel Couto) and on Chagas' disease (in cooperation with Carlos Chagas and E. Vilela) both of which are found in Mense's "Handbuch der Tropenkrankheiten". He also worked on Chlamydomonads and strongyloplasmae, which are found in von Prowazek's "Handbuch der pathogenen Protozoen"; also on rickettsiae and on "verruca peruana", which are found in Kolle, Kraus & Uhlenhut's "Handbuch der pathogenen Mikroorganismen"; also on cutaneous protozooses and granuloma venereum (in cooperation with M. Mayer) and on blastomycosis, in Jadassohn's "Handbuch der Haut-Geschlechtskrankheiten". Already back in Brazil in 1939, Rocha Lima, together with Reis and Silberschmidt, published a long monograph on working methods in Virology, which is found in Abderhalden's "Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden".

In 1920, he refused the directorship of Butantan, on the grounds of the insufficiency of funds alloted to the reorganization of this Institute. Eight years later in the capacity of Vice-Director he accepted the task of helping Arthur Neiva in organizing the Biological Institute of São Paulo of which he was appointed Director in 1933.

Soon afterwards owing to his extraordinary human qualities as well as to his heart and soul devotedness to the undertaken task, Rocha Lima achieved for the Institute a very high scientific reputation, not only in Brazil but elsewhere.

In 1949, he retired at the age of 70, after devoting twenty years to fruitful activities to the Biological Institute of São Paulo.

Notwithstanding his dislike for honours and distinctions, Rocha Lima was awarded a great number of significant condecorations from foreign countries, such as the Iron Cross of World War I, the Goodwill Medal of Pope Pius XI, the Nocht Medal of the "Tropeninstitut", the Honour Badge of the German Red Cross, the title of Knight of the Eagle Order, from the German government, and others.

Rocha Lima passed away at the age of 76, on April 12, 1956, while still enjoying the soundness of a perfect mind which was entirely devoted to the interests of science.

O. Bier

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/revista-do-instituto-de-medicina-tropical-de-sao-paulo_september-october-1960_2_5

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):247-250, setembro-outubro 1960

DETERMINAÇÃO DA MUCOPROTEÍNA NO SÔRO DE PACIENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR

Henrique ELKIS [1], Radyr de QUEIROZ [2], Vicente AMATO NETO [3] e Celeste FAVA NETTO [4]

RESUMO

Determinaram os autores a taxa de mucoproteína no sôro de 29 pacientes com tuberculose pulmonar. Em apenas um caso foi normal o valor constatado; quanto aos demais, as cifras verificadas variaram de 4,5 a 11,9 mg por 100 ml de sôro, sendo os resultados expressos em tirosina.

As amostras de sangue foram sempre obtidas antes de ter início o tratamento específico. Em relação aos doentes considerados, eram diversos o grau e o tipo de comprometimento pulmonar, assim como os períodos de duração da infecção.

Aspectos relativos ao valor diagnóstico e eventual utilidade da dosagem da mucoproteína sérica no sentido de ser apreciada a evolução do processo infeccioso em questão foram lembrados pelos autores.

INTRODUÇÃO

A determinação da taxa sérica de mucoproteína pode proporcionar valioso auxílio diagnóstico em relação a diversas entidades mórbidas. Além disso, tem sido bastante utilizada com a finalidade de traduzir o comportamento evolutivo de várias afecções. Em virtude da útil colaboração que é capaz de prestar, êsse recurso laboratorial vem sendo ùltimamente cada vez mais utilizado.

Desde o ano de 1892 é conhecida a presença, no sôro humano, de um complexo proteíco, termo-estável e solúvel nos precipitantes fortemente ácidos de proteínas. Os estudos de WINZLER & BURK [4], WINZLER & col.[5] e WINZLER & SMYTH [6], despertaram grande interêsse por êsse complexo singular, ao qual foi dado o nome de mucoproteína do sôro, que deve ser considerada como uma glicoproteína, pois contém cêrca de 15 a 20% de ligações hidrocarbonadas, tipo polissacárides, glicosamina e galactomanose. Para saber-se a posição relativa da mucoproteína no espectro total das seroproteínas deve-se ter em conta que tôdas as frações globulínicas principais possuem quantidades variáveis combinadas de hidratos de carbono, ao passo que a albumina é desprovida dos mesmos. As β e γ-globulinas contêm, normalmente, baixos teores de hidratos de carbono associados, possuindo as α-globulinas 5%, como valor médio. A mucoproteína sérica é uma glicoproteína de fácil isolamento, bem definida, lábil e que pode ser medida quantitativamente por métodos clínicos.

Em algumas enfermidades inflamatórias ou neoplásicas a mucoproteína, que normalmente constitui 1% da proteinemia total, pode representar até 5% dela.

Estudos já levados a efeito em nosso meio exemplificam muito bem o valor da dosagem da mucoproteína sérica. DÉCOURT & col.[1], em relação à febre reumática, salien-

Fac. Medicina da Univ. São Paulo — Clín. Doenças Tropicais e Infectuosas (Prof. João Alves Meira).

(1) Médico da Clín. Doenças Tropicais e Infectuosas.
(2) Diretor clínico dos Sanatórios Populares "Campos do Jordão".
(3) Docente Livre de Clín. Doenças Tropicais e Infectuosas.
(4) Assistente de Microbiologia e Imunologia.

taram que a determinação em aprêço possibilita adequado reconhecimento das fases de atividade do processo e permite cuidadoso seguimento evolutivo. ELKIS & col.[2] e ELKIS & col.[3], por seu turno, demonstraram que, quanto à diferenciação entre hepatite por vírus e leptospirose e ao diagnóstico diferencial das icterícias, respectivamente, é muito significativa a colaboração emprestada pelo estabelecimento da taxa sérica de mucoproteína.

Levando em conta que a tuberculose é infecção bastante freqüente, constituindo importante problema na prática médica rotineira, julgamos oportuno avaliar o comportamento do referido componente do sôro em casos dessa afecção bacteriana. Dessa forma, visamos reconhecer a eventual utilidade do exame laboratorial em questão, no sentido de poder prestar eficiente colaboração relativamente à doença mencionada, à semelhança do que realiza no que concerne a outras entidades mórbidas.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos no presente estudo o sôro de 29 pacientes com tuberculose pulmonar devidamente confirmada. As amostras de sangue, colhidas em jejum, foram obtidas antes de ser iniciado o tratamento específico. Todos os doentes, adultos, de ambos os sexos, sem outras afecções importantes, estavam internados em hospitais da Associação dos Sanatórios Populares "Campos do Jordão". Cuidadoso exame clínico e adequadas apreciações laboratoriais e radiológicas determinaram o tipo de acometimento devido à infecção.

Para a dosagem da mucoproteína sérica empregamos o método de WINZLER & col.[5], sendo os resultados expressos em mg de tirosina. Êsse processo, segundo nossa opinião, é bastante prático, sensível e reprodutível. Admitimos como valores normais os compreendidos entre 1,198 a 4,030 mg de tirosina por 100 ml de sôro, de acôrdo com as determinações levadas a efeito por ELKIS & col.[3]; aliás, WINZLER & col.[5] obtiveram taxas de mucoproteína sérica idênticas às assinaladas, em relação a indivíduos não doentes.

RESULTADOS

No quadro apresentado a seguir estão registradas as concentrações séricas de mucoproteína constatadas, assim como outros dados de interêsse relacionados com os casos considerados.

Em apenas um dos casos (23) evidenciamos teor normal de mucoproteína (3,6 mg por 100 ml de sôro). Quanto a todos os outros, valores anormais puderam ser apurados, sendo sistemàticamente superiores às normais as taxas verificadas, as quais variaram de 4,5 a 11,9 mg por 100 ml de sôro.

Assim sendo, em 96,4% dos pacientes com a infecção em atividade, registramos elevação das quantidades de mucoproteína sérica. Mesmo nos casos de tuberculose mínima produtiva (4 e 9) os valores apresentaram-se alterados, maiores do que a cifra correspondente ao limite superior da normalidade.

De um modo geral, os aumentos constatados foram bastante significativos. É altamente desejável que o comportamento da mucoproteína sérica seja devidamente estudado nas mais variadas afecções, a fim de serem conseguidas informações úteis quanto ao diagnóstico, inclusive diferencial. Diante dos resultados que obtivemos, a tuberculose pulmonar apresenta-se como infecção capaz de alterar, com grande freqüência, a taxa do citado componente do sôro e, além disso, de forma muito nítida.

A labilidade, a alta sensibilidade, o caráter não específico e, ainda, o desconhecimento quanto à origem, mecanismo de formação, modificações, utilização e excreção da mucoproteína, devem ser considerados quando se procura interpretar o significado de uma única determinação dêsse elemento sérico. Deve ser lembrado que a manutenção das concentrações de mucoproteína no sôro parece depender de um equilíbrio constantemente ativo, porém extraordinàriamente lábil, entre dois grandes grupos de fatôres: aquêles que tendem a diminuí-la e os que tendem a elevá-la. Tais fatôres ainda não são totalmente conhecidos, mas a importância dos apontados a seguir está devidamente confirmada: funções hepáticas e endócrinas e processos proliferativos e degenerativos.

QUADRO

Mucoproteína sérica em casos de tuberculose pulmonar

Caso	Tempo de duração da doença antes da internação	Caracterização do comprometimento pulmonar	Mucoproteína sérica (mg em 100 ml de sôro, expressos em tirosina)
1 — M.P.	4 meses	Tuberculose moderadamente avançada, mista, escavada à direita.	6,6
2 — A.C.F.	8 anos	Tuberculose muito avançada, mista, multiescavada à esquerda.	10,1
3 — A.B.	3 anos	Tuberculose moderadamente avançada, exsudativa, escavada à esquerda. Pleuris exsudativo.	10,4
4 — J.J.G.	4 meses	Tuberculose mínima produtiva.	4,9
5 — J.F.F.	3 anos	Tuberculose muito avançada, produtiva, multiescavada em ambos os lados.	9,2
6 — H.S.	2 meses	Tuberculose moderadamente avançada, mista, escavada à direita.	5,7
7 — J.A.P.	8 meses	Tuberculose muito avançada, mista, escavada à esquerda.	7,2
8 — J.V.	9 meses	Tuberculose moderadamente avançada, produtiva, escavada em ambos os lados.	7,6
9 — W.L.B.	4 meses	Tuberculose mínima produtiva.	4,9
10 — J.S.F.	3 meses	Tuberculose moderadamente avançada, mista, escavada à direita.	7,9
11 — I.P.S.	9 meses	Tuberculose muito avançada, mista, escavada à direita.	6,4
12 — A.F.	2 anos	Tuberculose muito avançada, produtiva, multiescavada à direita.	10,6
13 — A.J.C.	1 ano	Tuberculose muito avançada, mista, escavada à direita.	4,9
14 — U.C.B.	4 anos	Tuberculose muito avançada, exsudativa, multiescavada à direita.	7,4
15 — A.M.	1 ano	Tuberculose muito avançada, mista, escavada à direita.	8,0
16 — G.A.S.	2 anos	Tuberculose muito avançada, exsudativa, multiescavada à direita.	7,4
17 — J.P.	5 meses	Tuberculose moderadamente avançada, produtiva, escavada à direita.	6,1
18 — R.O.	12 anos	Tuberculose muito avançada, produtiva, multiescavada em ambos os lados.	6,1
19 — W.G.	2 anos	Tuberculose moderadamente avançada, mista, escavada à direita. Mal de Pott.	5,2
20 — C.P.	2 anos	Tuberculose muito avançada, produtiva, escavada em ambos os lados.	4,5
21 — G.A.F.	1 ano	Tuberculose muito avançada, mista, escavada à esquerda.	8,6
22 — O.R.S.	4 meses	Tuberculose muito avançada, mista, multiescavada em ambos os lados.	11,9
23 — A.A.	3 meses	Tuberculose moderadamente avançada, mista, escavada à direita.	3,6
24 — M.T.S.	1 ano	Tuberculose muito avançada, mista, escavada em ambos os lados.	8,2
25 — M.R.	4 anos	Tuberculose muito avançada, mista, multiescavada em ambos os lados.	9,2
26 — L.L.G.	1 ano	Tuberculose muito avançada, exsudativa, escavada em ambos os lados.	10,6
27 — N.S.	7 meses	Tuberculose muito avançada, exsudativa, escavada à direita.	6,7
28 — V.N.	1 ano	Tuberculose muito avançada, exsudativa, escavada à direita.	8,6
29 — L.S.	4 anos	Tuberculose muito avançada, mista, escavada à esquerda. Empiema tuberculoso à direita.	6,2

ELKIS, H.; QUEIROZ, R. de; AMATO Neto, V. & FAVA Netto, C. — Determinação da mucoproteína no sôro de pacientes com tuberculose pulmonar. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:247-250, 1960.

Tais funções, quando comprometidas, tendem a baixar os níveis de mucoproteína sérica; os processos citados, por seu turno, quando acelerados, como nas inflamações, neoplasias e traumatismos, agem no sentido de elevar êsses níveis. Conclui-se, do exposto, que para a interpretação de uma simples determinação de mucoproteína é necessário recorrer a êsse conceito bidimensional, devido à multiplicidade de fatôres que podem estar atuando em um mesmo caso.

Em relação aos pacientes com tuberculose pulmonar considerados nesta investigação, quase sistemàticamente obtivemos resultados superiores aos normais. Êste fato deverá ser lembrado a propósito das considerações diagnósticas; certamente será mais valioso quando forem estabelecidos os valores correspondentes a outras doenças pulmonares, especialmente quando confundíveis com a infecção mencionada.

Não verificamos, no que concerne aos três tipos de formas de tuberculose consideradas quanto à gravidade, como também em relação às modalidades exsudativa, mista ou produtiva, ocorrência uniforme de resultados muito ou pouco alterados; evidentemente, no entanto, conclusões definitivas sob êsses aspectos só poderão ser estabelecidas com base na apreciação de bem maior número de casos.

Parece-nos lógico deduzir que a determinação das taxas séricas de mucoproteína, provàvelmente, será recurso de valor, com a finalidade de avaliar a evolução do comprometimento pulmonar de natureza tuberculosa, após instituição de correto tratamento. Investigações relativas ao assunto, acreditamos, precisarão ser levadas a efeito, desde que se trata de questão de inegável interêsse prático.

SUMMARY

Determination of mucoprotein in serum of pulmonary tuberculosis patients.

Serum mucoprotein levels were determined by the authors in 29 patients with pulmonary tuberculosis. In only one case a normal level was observed, the others presenting values which oscillated between 4.5 and 11.9 mg per 100 ml of serum, the results being expressed in thyrosine.

In all cases, the blood samples were obtained before specific treatment started.

The types and degrees of pulmonary involvement were diverse in the group of patients considered, and so were the periods of duration of infection.

Some aspects relative to the eventual diagnostic value of seric mucoprotein determination were pointed out by the authors, in connection with the possibility of evaluating the evolution of the infectious process.

REFERÊNCIAS

1. DÉCOURT, L. V.; COSSERMELLI, W.; FAVA *Neto,* C.; FERRI, R. G.; PAPALÉO *Neto,* M. & GIANNINI, S. D. — Estudo de alguns aspectos do sôro na doença reumática ativa. Rev. Hosp. Clín. **7**:311-322, 1957.

2. ELKIS, H.; ROZENBOJM, J.; AMATO *Neto,* V.; KURBAN, S. T. & MEIRA, J. A. — Valor da determinação da mucoproteína sérica no diagnóstico diferencial entre leptospirose e hepatite por vírus. Hospital, Rio de Janeiro **54**:555-559, 1958.

3. ELKIS, H.; ROZENBOJM, J.; KURBAN, S.; AMATO *Neto,* V.; KUSMINSKY, N.; FURTADO, M. R. & MEIRA, J. A. — Valor da determinação da mucoproteína sérica no diagnóstico diferencial das ictericias. Rev. Hosp. Clín. **14**:446-459, 1959.

4. WINZLER, R. J. & BURK, D. — Blood proteose and cancer. J. Nat. Cancer Inst. **4**: 417-428, 1944.

5. WINZLER, R. J.; DEVOR, A. W.; MEHL, J. W. & SMYTH, I. M. — Studies on the mucoproteins of human plasma. I. Determination and isolation. J. clin. Invest. **27**:609-616, 1948.

6. WINZLER, R. J. & SMYTH, I. M. — Studies on the mucoproteins of human plasma. II. Plasma mucoprotein levels in cancer patients. J. clin. Invest. **27**:617-619, 1948.

Recebido para publicação em 1º agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):251-259, setembro-outubro 1960

LESÕES ESPLÊNICAS INICIAIS NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA HUMANA

A. Magalhães Filho e E. Coutinho-Abath [1]

RESUMO

Foram estudados 41 baços de pacientes esquistossomóticos jovens (5 a 21 anos de idade), esplenectomizados, a fim de observar as lesões esplênicas iniciais.

O estudo dêsses casos baseou-se na correlação entre o pêso do órgão e outras características, tais como: o número de folículos linfóides (número médio por cm^2), o grau de hiperplasia folicular e reticular, e o grau de fibrose e congestão da polpa vermelha.

Chegou-se à conclusão de que a fase inicial da doença se caracteriza por intensa hiperplasia folicular, acrescida de acentuada neoprodução de células reticulares jovens. Paralelamente ao aparecimento da fibrose, declina o número de folículos linfóides, apesar da persistência da hiperplasia celular da polpa vermelha. Os fenômenos congestivos eram mais evidentes nas fases tardias da parasitose (fase fibrocongestiva).

INTRODUÇÃO

Apesar de ser o baço um dos órgãos mais afetados na esquistossomose e por isso um dos mais estudados, verifica-se que as pesquisas têm sido quase sempre realizadas em material de necropsia, no qual a doença é geralmente surpreendida em seus estágios finais.

Por outro lado, a interpretação da patogênese da esplenomegalia observada nessa parasitose tem sido objeto de numerosas controvérsias, situando-se, de um lado, aquêles que consideram-na secundária a fenômenos obstrutivos portais intra-hepáticos (Koppisch [8]; Gelfand [6]; O'Daly [13] e outros) e, de outro, os que advogam ser o aumento de volume do baço um fenômeno primário e, de certo modo, independente das lesões hepáticas.

Uma das primeiras interpretações da esplenomegalia esquistossomótica como retículo-endoteliose, foi sugerida por Monasterio [12]. Seguiu-se o trabalho de Onsy [14], que estudou a patogênese da esplenomegalia egípcia endêmica, concluindo ser a mesma resultado de uma reação inflamatória à presença dos ovos do parasita, que seriam raramente encontrados no baço, em virtude da intensa atividade macrofágica aí existente. Ruiz-Rodríguez [16] e Erfan [5] defendem o mesmo ponto de vista do autor anteriormente citado.

Meira [11], El-Gholmy & col.[4], Tavares da Silva [17] e Pinto [15] admitem um duplo mecanismo para explicar a esplenomegalia esquistossomótica. Além da hipertensão portal, estaria em jôgo um fator tóxico ou in-

Instituto Nacional de Endemias Rurais do DNERu, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, Brasil. — Fac. Medicina da Univ. do Recife, Cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas.
(1) Bolsista do Conselho Nacional de Pesquisas.

flamatório, dos vermes ou dos ovos, de atuação direta ou indireta sôbre o baço.

Bogliolo [2], estudando a forma hepatosplênica da esquistossomose mansoni, conclui por admitir que, em casos menos avançados do grupo por êle estudado, "havia certo grau de neoprodução celular nos cordões de Billroth (hiperplasia histiocitária) ou nos folículos de Malpighi (fase linfogênica) com ou sem espessamento do retículo, mas com aumento volumétrico, às vêzes, dos cordões de Billroth (hiperplasia da polpa vermelha), menos freqüentemente dos folículos".

Segundo Díaz-Rivera & col.[3] e Lôbo [9], a esplenomegalia inicialmente decorre, provàvelmente, de um estado de hipersensibilidade, associado a uma resposta imunitária aos alergenos produzidos pelos ovos e parasitas adultos.

Aliás, já em 1954, Gelin [7], estudando as esplenomegalias bantianas, admitia que as mesmas pudessem ser encaradas à luz da imunologia, graças à capacidade que tem o baço de produzir anticorpos, devido à sua grande riqueza em células retículo-endoteliais.

Tendo em vista as divergências existentes a respeito da patogênese das lesões esplênicas na esquistossomose e em continuação às observações que vimos realizando em nosso laboratório em animais de experiência (Magalhães Filho & Coutinho-Abath [10]), propusemo-nos realizar um estudo das alterações esplênicas em indivíduos jovens, visando surpreender os aspectos iniciais da doença.

Segundo a literatura consultada, parece que tais aspectos lesionais não foram ainda devidamente estudados, pelo que se faz necessário uma revisão, no sentido de demonstrar o caráter reacional primário do SRE esplênico, na esquistossomose mansoni.

MATERIAL E MÉTODOS

O material utilizado no presente estudo consta de 41 baços de pacientes jovens esplenectomizados nos hospitais "Universitário" e "Barão de Lucena" (Recife), todos portadores de esquistossomose mansoni e livres de outras parasitoses ou afecções. A idade dos pacientes variou de 5 a 21 anos.

Os baços eram pesados e examinados logo em seguida à esplenectomia e o estudo histológico dos mesmos foi realizado em fragmentos corados pelas seguintes técnicas: hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, hematoxilina-azur II de Maximow e impregnação do retículo pela prata, segundo Laidlaw.

Em cada baço, procedeu-se a uma contagem dos folículos linfóides, usando-se ocular milimetrada de 10× e objetiva 6,3× Reichert, fazendo-se a contagem em dois campos e tirando-se a média por cm^2. As contagens foram efetuadas em cortes de 6 micra de espessura.

Durante a esplenectomia foram retirados fragmentos de fígado de todos os casos, para estudo histológico e avaliação do grau das alterações hepáticas.

Como contrôle, foram selecionados baços de 8 casos do Arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, os quais não apresentavam nenhum sinal de esquistossomose ou outras alterações.

RESULTADOS

Analisando-se os diversos aspectos contidos no Quadro I, verifica-se que há uma forte correlação positiva ($r = 0{,}58$) entre o pêso do baço e a idade dos pacientes. Êste aumento de pêso independe do crescimento normal do baço em indivíduos da mesma idade, conforme se observa no Quadro II.

Existe uma baixa correlação negativa ($r = 0{,}46$) entre o pêso do baço e o número de folículos por cm^2. Esta correlação é baixa, porém fidedigna ($EPr = \pm 0{,}08$).

Não há correlação entre o pêso do baço e o grau de congestão da polpa vermelha.

Existe uma forte correlação positiva (r = = 0,56) entre o pêso do baço e o grau de espessamento conjuntivo das trabéculas e da cápsula.

Em relação ao aspecto histopatológico, observa-se que as lesões variam desde um estágio inicial de simples reação hiperplásica dos elementos linfóides e reticulares (Figs.

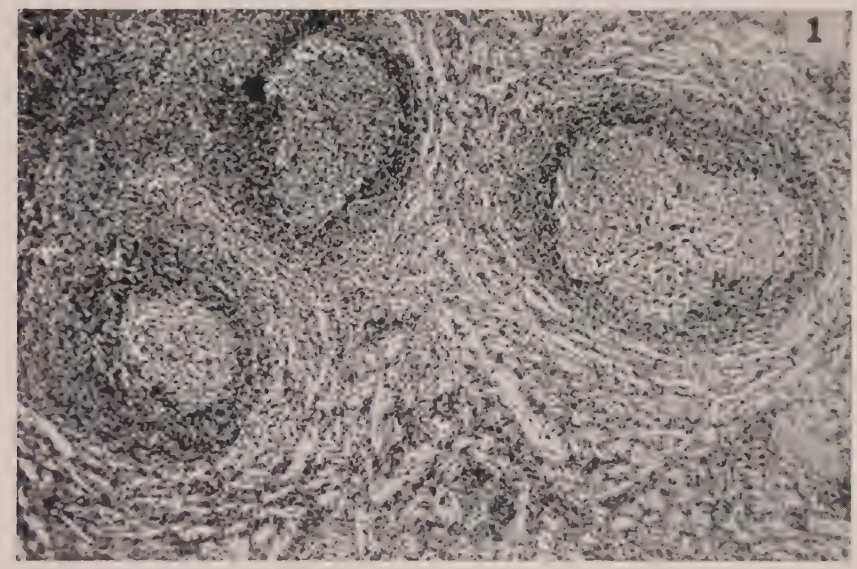


Fig. 1 — Caso FB_{11} — H.E. Reichert (6,3×10×) — Baço em fase de hiperplasia folicular, caracterizada por ampliação intensa do centro germinativo, vendo-se apenas uma coroa periférica de linfócitos maduros.

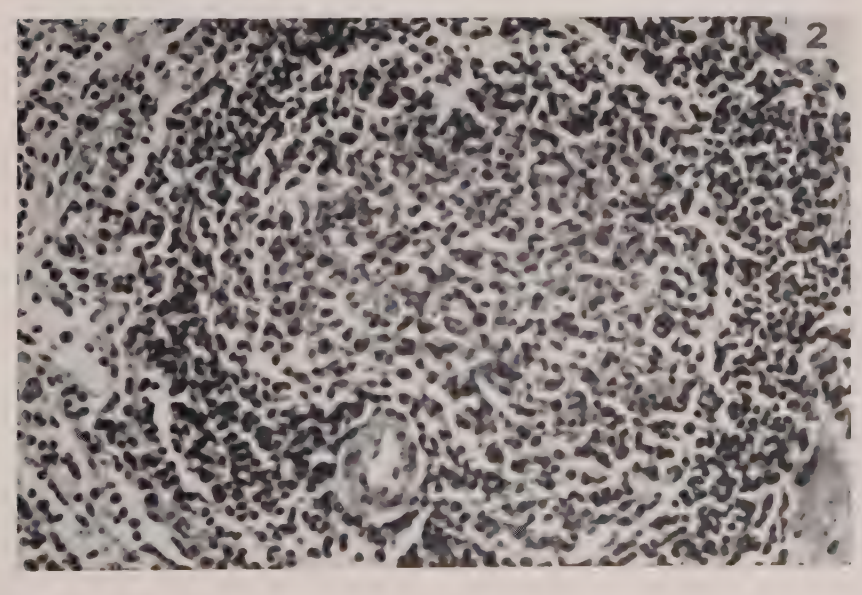


Fig. 2 — Caso FB_{11} — H.E. Reichert (30×10×) — Folículo linfóide visto com maior aumento. Observar a exuberância de células jovens.

1, 2 e 3), até um estágio mais avançado, onde predomina um quadro fibro-congestivo. Apesar de nesta fase haver, em geral, uma diminuição sensível do número de folículos, a hipercelularidade da polpa vermelha ainda persiste (Figs. 4, 5 e 6).

Êstes aspectos estão bem evidenciados, por exemplo, nos dois primeiros casos de pacien-

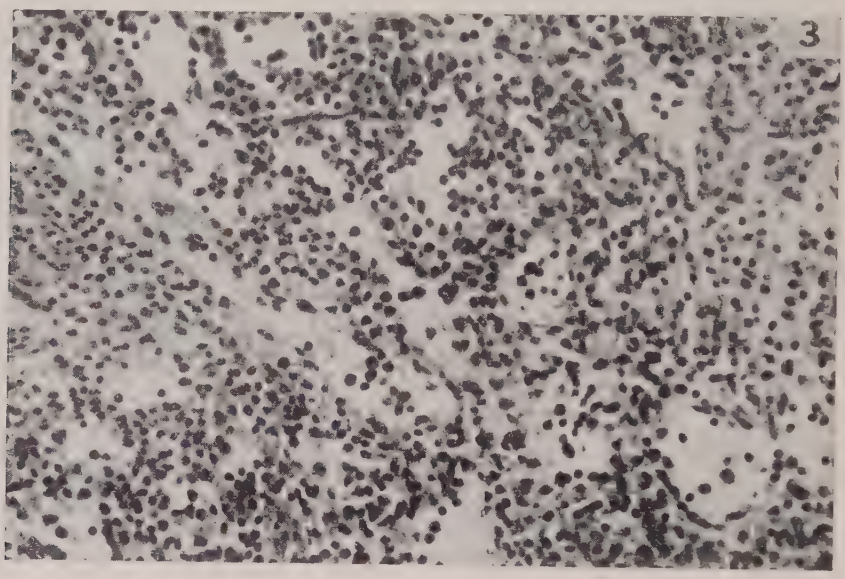


Fig. 3 — Caso FB_{11} — H.E. Reichert (30×10×) — Baço apresentando hipercelularidade da polpa vermelha.

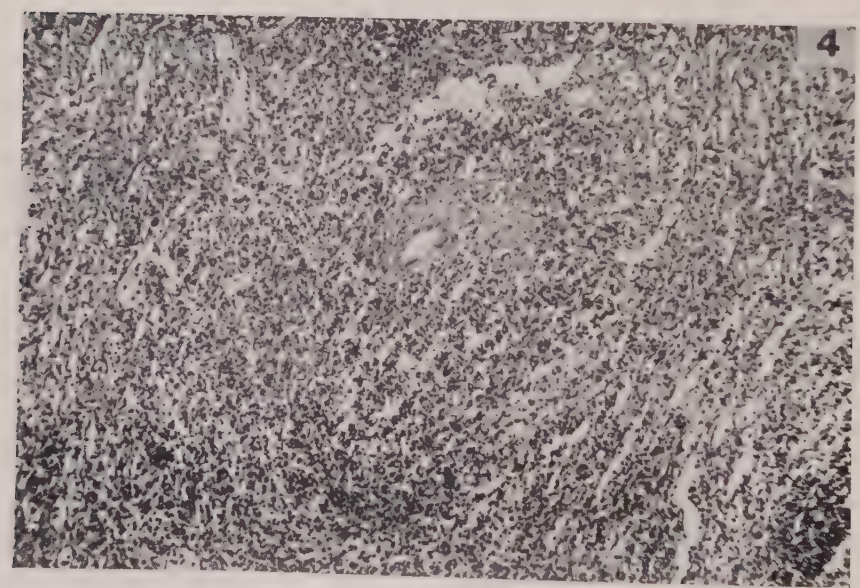


Fig. 4 — Caso FB_{12} — H.E. Reichert (6,3×10×) — Baço exibindo folículo atrófico e com limites imprecisos.

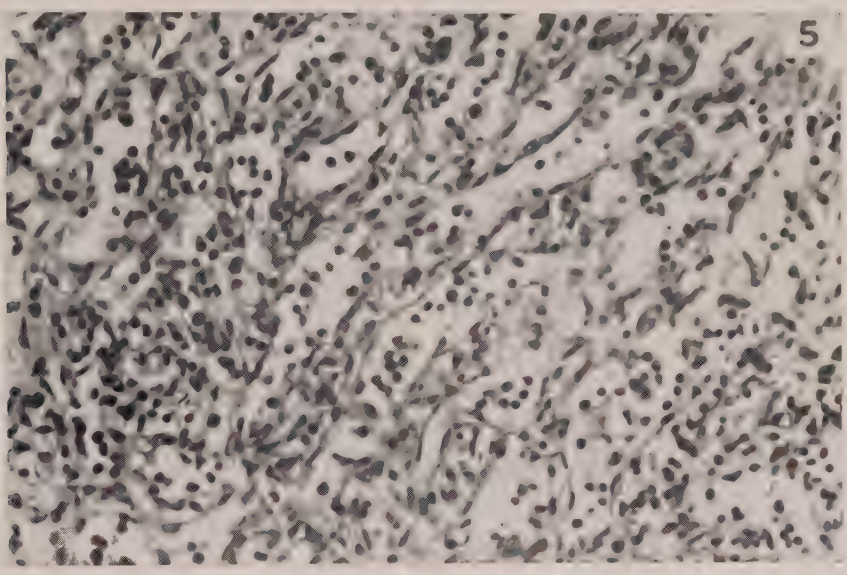


Fig. 5 — Caso FB_{12} — H.E. Reichert (30×10×) — Acentuada celularidade da polpa vermelha associada a discreta fibrose dos cordões de Billroth.

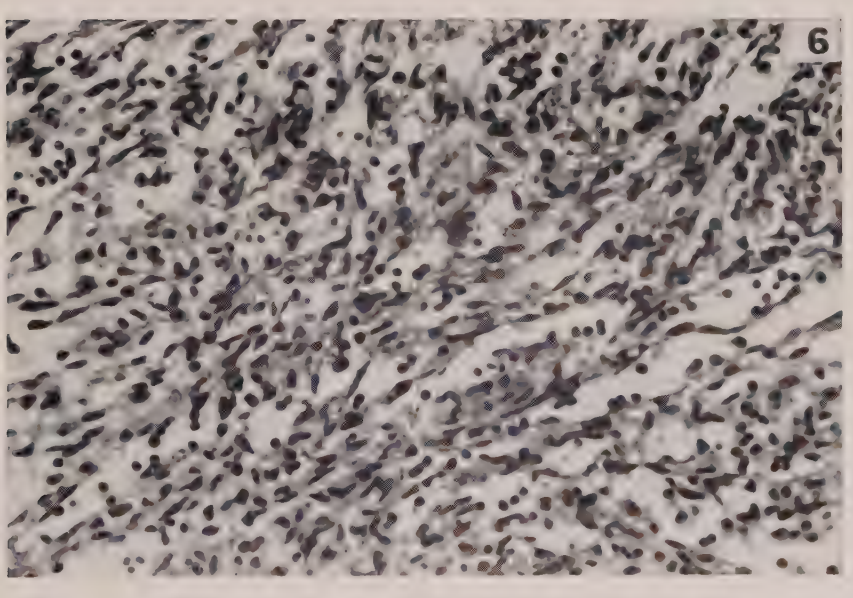


Fig. 6 — Caso FB_{12} — H.E. Reichert (30×10×) — Aspecto semelhante ao anterior, notando-se aumento do espessamento reticular e ligeira diminuição da celularidade.

tes com 12 anos de idade (Quadro I), cujos baços pesavam 500 e 470 g, respectivamente, com número de folículos variando sensìvelmente de um caso para outro (41 p/cm² e 8 p/cm²). No primeiro caso, verifica-se haver intensa celularidade da polpa vermelha e ausência de fibrose, ao passo que, no segundo caso, paralelamente à diminuição

QUADRO I

Relação entre idade, pêso do baço e alterações esplênicas em 41 pacientes esquistossomóticos

Idade do paciente (anos)	Pêso do baço (g)	Fibrose da cápsula e trabéculas	Nº de folículos p/ cm²	Grau de hiperplasia folicular	Polpa vermelha			
					Grau de celularidade dos cordões	Fibrose	Nódulos de Gandy e Gamna	Congestão
5	490	—	50	3	2	—	—	1
10	265	1	26	2	3	—	—	1
10	430	—	38	2	3	—	—	1
10	300	—	37	2	2	—	—	2
10	245	1	40	2	2	—	—	2
10	700	1	10	1	2	1	—	2
10	480	1	14	3	3	—	—	—
11	550	1	27	2	2	—	—	2
11	260	1	37	2	1	—	—	1
11	850	2	7	1	1	1	1	2
11	550	1	15	2	1	1	—	2
11	300	2	14	2	2	—	—	—
12	*500*	*1*	*41*	*3*	*3*	—	—	*1*
12	*470*	*2*	*8*	*1*	*2*	*1*	*1*	*2*
12	750	2	14	1	2	—	—	3
12	900	1	33	2	2	—	—	1
12	650	1	15	3	3	—	—	1
12	350	1	13	1	2	1	—	2
13	670	2	14	3	3	1	—	1
13	550	2	13	2	3	—	—	1
13	300	2	20	2	2	—	—	3
13	400	1	35	2	2	—	—	2
14	625	1	35	3	3	—	—	—
14	750	2	16	2	2	—	—	2
14	750	1	20	2	2	1	—	2
14	920	2	18	2	2	1	—	2
14	600	2	9	1	2	1	—	2
15	600	1	48	3	2	1	—	1
15	680	2	8	1	1	1	—	2
15	1.000	2	10	1	2	1	1	3
15	300	—	32	3	2	—	—	2
16	710	2	9	1	1	1	—	2
16	400	1	25	2	3	—	—	1
18	1.100	3	7	—	3	2	1	3
18	1.100	2	8	1	3	1	—	2
18	700	2	19	2	2	—	—	2
18	850	3	8	1	2	2	—	1
20	1.350	3	15	1	2	—	—	3
20	650	2	8	1	3	3	1	1
20	420	2	11	1	2	1	—	2
21	2.000	3	7	1	3	3	1	3

Intensidade das lesões: Discreta 1; Moderada 2; Intensa 3; Ausência —.

do número de folículos, ocorre uma menor celularidade da polpa vermelha em favor do aparecimento da fibrose.

Quanto ao fator congestão, parece ocorrer com maior freqüência nos indivíduos mais velhos do grupo por nós estudado, nos quais o baço já não apresenta intensa hiperplasia celular.

Justifica-se, dêste modo, o aumento de volume apresentado pelo baço nas fases iniciais,

como decorrente do fenômeno celular hiperplásico, predominante nesta fase da doença.

QUADRO II

Pêso médio do baço de pacientes esquistossomóticos e normais

Idade do paciente	Pêso médio do baço	
	Normal *	Esquistossomótico
5	47	490
10	85	403
11	87	502
12	93	630
13	150	480
14	150	729
15	150	645
16	150	555
18	150	938
20	200	807
21	200	2.000

* COPPOLETTA, J. M. & WOLBACH, S. B. — Am. J. Path. 9:55, 1933 e outros dados do Boston City Hospital (USA).

Por outro lado, parece que a congestão seria o fator primordial da esplenomegalia nas fases mais tardias da parasitose, onde as alterações fibróticas da polpa vermelha passariam a predominar no quadro histológico.

As alterações histológicas encontradas no presente trabalho acham-se sumarizadas no Quadro III.

Os fígados, examinados após biopsia cirúrgica de todos os casos, apresentavam lesões caracterizadas por infiltração linfo-histiocitária dos espaços-porta, sem contudo notar-se a presença de lesões fibróticas semelhantes àquelas observadas nos estágios finais da fibrose de Symmers.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

De acôrdo com o que nos foi dado observar no presente trabalho, parece fora de dúvida que a esplenomegalia esquistossomótica, inicialmente, é resultado de uma hiperplasia reticular, decorrente da ação agressiva e desordenada, porém repetida, de substâncias

QUADRO III

Alterações histológicas do baço em 41 casos de esquistossomose mansônica

Alterações esplênicas	Número de casos examinados				
	Total	Intensidade das alterações			Ausência de alterações
		Intensa	Moderada	Discreta	
I — *Cápsula e trabécula*					
Fibrose	37	4	17	16	4
II — *Folículos*					
Grau de hiperplasia	40	8	17	15	1
III — *Polpa vermelha*					
Grau de celularidade dos cordões	41	12	22	7	—
Fibrose	17	1	2	14	24
Nódulos de Gandy e Gamna	4	—	—	4	37
Congestão	38	6	16	16	3

alergógenas ligadas aos parasitas e seus ovos, à semelhança do que ocorre em esplenomegalias outras, devidas a fatôres etiológicos os mais variados (BAYLET & CAMAIN [1]). A repetição das agressões seria, assim, a causa essencial da evolução da esplenose. Mobilizando os seus elementos linfo-histiocitários, o baço, dentro de algum tempo, chegaria a uma espécie de estado de exaustão, ao qual se segue a sua transformação fibrosa.

Admitindo-se que a circulação esplênica é do tipo aberto ou semi-aberto, nas fases tardias da doença, quando ocorre espessamento do estroma reticular da polpa vermelha, tornar-se-ia cada vez mais difícil a passagem dos elementos figurados do sangue através dos interstícios celulares dos cordões, para atingirem os seios venosos. Com efeito, verifica-se que os mesmos se apresentam quase vazios, ao passo que a congestão ao nível dos cordões é bem evidente. Êste fato condicionaria, de certo modo, maior destruição de hemácias, sendo parcialmente responsável pelo desenvolvimento da anemia.

Resumindo, a evolução das lesões esplênicas far-se-ia de acôrdo com as seguintes etapas:

1.º — Fase de hiperplasia folicular, caracterizada por aumento do centro reacional do folículo, embora continue a ser visível a orla periférica de linfócitos maduros;

2.º — Apagamento do folículo, cujos limites se tornam menos precisos, devido ao mascaramento dos elementos linfóides pelas outras células do tecido ambiente;

3.º — Espessamento progressivo do retículo esplênico, com intensa produção de células reticulares jovens. Observa-se, então, acentuada celularidade da polpa vermelha, com a presença de numerosos monócitos, linfócitos grandes, médios e pequenos, plasmócitos, macrófagos e granulócitos;

4.º — Fibrose dos cordõe sde Billroth, da cápsula e trabéculas (fibroadenia), além de atrofia dos folículos linfóides e congestão da plopa vermelha de grau variável, conforme o caso.

SUMMARY

Initial splenic lesions in human Manson's schistosomiasis.

Forty-one spleens from splenectomized schistosomotic young patients (from 5 to 21 years old) have been studied. The study of these cases was based upon the correlation between the weight of the organ and other characteristics such as: the number of lymphatic nodules, the degree of lymphoid and reticular hyperplasia, the degree of congestion and the fibrosis of the red pulp.

Studies reported in the present paper suggest that the initial stage of the disease is characterized by an intense lymphatic hyperplasia accompanied by a marked neoproduction of young reticular cells. As fibrosis progresses, the lymphatic nodules decrease in number and size, although the cellular hyperplasia of the red pulp is still persistent. The congestion is more marked in the later stages of the disease (fibro-congestive stage).

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam expressar seus agradecimentos à Dra. Jandyra de Moraes Barbosa, do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, que gentilmente se encarregou da apreciação estatística dos resultados aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

1. BAYLET, R. J. & CAMAIN, R. — Étude hématologique et contexte histopathologique hépato-splénique des splénomégalies de l'africain. Bull. Soc. Path. éxot. 52:223-240, 1959.

2. BOGLIOLO, L. — Subsídios para o conhecimento da forma hépato-esplênica e da forma toxêmica da esquistossomose mansônica. Rio de Janeiro, 1958. Monografia do Serviço Nacional de Educação Sanitária, p. 140-141.

3. DÍAZ RIVERA, R. S.; RAMOS MORALES, F.; SOTOMAYOR, Z. R.; LICHTENBERG, F.; GARCÍA PALMIERI, M. R.; CINTRÓN RIVERA, A. A. & MARCHAND, E. J. — The pathogenesis of Manson's schistosomiasis. Ann. int. Med. 47:1082-1107, 1957.

4. EL GHOLMY, A.; GRACE, H.; RAGAB, M.; NABAWY, M.; GABR, M. & HASHIM, N. — Splenoportal venography in infancy and childhood. J. Pediat. **46**:506-519, 1955.

5. ERFAN, M. — Hepatic bilharziasis. J. trop. Med. & Hyg. **50**:104-109, 1947.

6. GELFAND, M. — Schistosomiasis in South Central Africa; a clinico-pathological study. Capetown, Postgraduate press, 1950.

7. GELIN, G. — La rate et ses maladies. Paris, Masson, 1954.

8. KOPPISCH, E. — Studies on schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. VI. Morbid anatomy of the disease as found in Puerto Ricans. Puerto Rico J. publ. Health & trop. Med. **16**:395-455, 1941.

9. LOBO, R. M. — *in* "Simpósio sôbre Esquistossomose". Hosp. Naval de Salvador, pp. 142 e 162, 1957.

10. MAGALHÃES Fº, A. & COUTINHO-ABATH, E. — Splenic reactions in Swiss albino mice experimentally infected and reinfected with *S. mansoni* [no prelo].

11. MEIRA, J. A. — Esquistosomíase mansoni hépato-esplênica. S.L.p. 1951. Tese Fac. Med. Univ. São Paulo.

12. MONASTERIO, G. — Sulla epato-splenomegalia egiziana. Arch. Ist. biochim. ital. **6**: 311-340, 1934.

13. O'DALY, J. A. — Bilharziosis mansoni; lesiones del bazo. G.E.N. **10**(nº extr.):509-517, 1955.

14. ONSY, A. B. — The pathogenesis of endemic (Egyptian) splenomegaly. Tr. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. **30**:583-600, 1937.

15. PINTO, H. B. — La forma hepato-esplenica de la schistosomiasis mansoni. G.E.N. **10** (nº extr.):257-346, 1955.

16. RUIZ RODRÍGUEZ, J. M. — La schistosomiasis mansoni en Venezuela. Rev. Sanid. y Asist. soc. **8**:169-390, 1943.

17. SILVA, L. C. T. da — Estudo médico-cirúrgico da esquistosomíase de Manson. Recife, 1945. Tese Fac. Med. Univ. Recife.

Recebido para publicação em 25 agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):260-264, setembro-outubro 1960

A REAÇÃO INTRADÉRMICA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

IV. Aspectos quantitativos da reação cutânea ao antígeno de ôvo de *S. mansoni*

J. Pellegrino e J. M. Pompeu Memoria

RESUMO

O comportamento da reação intradérmica com antígeno de ôvo de *S. mansoni* foi estudado em pacientes com esquistossomose mansoni ativa, usando-se diferentes concentrações dêste antígeno.

Foi constatado que existe uma relação linear entre as áreas médias das pápulas e o logaritmo das concentrações do antígeno quando estas se encontram entre 1:100 e 1:10.000 (em relação ao pêso do material dessecado). As reações obtidas com antígeno de ôvo são menos intensas do que as obtidas com antígeno de cercária e verme adulto, quando usados em concentrações correspondentes.

As observações de Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [1, 2], segundo as quais a reação intradérmica com antígeno de ôvo seria negativa na quase totalidade de pacientes com esquistossomose ativa, não foram confirmadas. A intensidade da reação intradérmica e a percentagem de positividade dependem da concentração do antígeno de ôvo usada.

INTRODUÇÃO

Em 1954, Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [2], chamaram a atenção para o fato de que a reação intradérmica, praticada com antígeno de ôvo de *S. mansoni*, em pacientes com esquistossomose, não tratados, era negativa na maioria dos casos. Entretanto, em um grupo de 35 pacientes tratados há mais de 1 ano, 71,4% reagiram ao antígeno de ôvo. Êsses autores sugeriram que a positividade do teste cutâneo com antígeno de ôvo, após terapêutica específica, fôsse investigada como possível meio de contrôle de cura na esquistossomose mansoni (Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [1]).

Como tivemos oportunidade de mostrar em trabalho anterior (Pellegrino & Memoria [6]), as reações intradérmicas com antígeno de ôvo de *S. mansoni* são menos intensas do que as obtidas com antígeno de cercária e verme adulto. Apesar disso, percentagens relativamente elevadas de resultados positivos foram observadas em casos de esquistossomose ativa. No presente trabalho, estudamos as relações quantitativas entre dose e resposta cutânea ao antígeno de ôvo em pacientes com esquistossomose e procuramos explicar as aparentes discrepâncias entre os nossos resultados e os de Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [1, 2].

MATERIAL E MÉTODOS

Casos de esquistossomose. — As reações intradérmicas com antígeno de ôvo foram praticadas em dois grupos de pacientes com exame de fezes positivo para ovos de *S. mansoni*.

Grupo A. Constituído por 50 pacientes adultos (20 a 40 anos de idade) do sexo

Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte e Instituto de Biologia, Faculdade de Filosofia da Universidade de Minas Gerais, Brasil.

masculino, não selecionados. Neste grupo o antígeno de ôvo foi empregado nas seguintes diluições: 1:1.000, 1:10.000 e 1:100.000.

Grupo B. Constituído por 20 pacientes adultos (20 a 40 anos de idade) do sexo masculino, e que anteriormente haviam reagido positivamente ao teste intradérmico praticado com antígenos de cercária e verme adulto. Nestes pacientes, o antígeno de ôvo foi empregado nas diluições de 1:100, 1:1.000 e 1:10.000.

Antígeno. — Ovos de *S. mansoni* foram isolados do intestino delgado de camundongos, 8 a 10 semanas depois de infectados com 120 cercárias, por via transcutânea (PELLEGRINO [3, 6]). O antígeno foi preparado com ovos dessecados, prèviamente pesados e em seguida triturados em gral com areia lavada e esterilizada. Solução de coca mertiolatada a 1:5.000 foi acrescentada ao material triturado, de modo a obter-se uma suspensão a 1:100 em relação ao pêso dos ovos dessecados. Esta suspensão foi agitada em agitador mecânico durante 15 minutos e, em seguida, deixada na geladeira (4 a 10°C) por dois dias. Finalmente, a suspensão foi centrifugada a 2.500 r.p.m. durante 15 minutos e o sobrenadante usado como antígeno (concentração 1:100). As diluições de 1:1.000 e 1:10.000 foram preparadas a partir do antígeno a 1:100, usando-se solução de coca mertiolatada a 1:5.000 como diluente.

Reação intradérmica. — Os testes cutâneos foram feitos na face flexora do antebraço. Injetou-se 0,05 ml de cada diluição do antígeno com seringa BD de 0,25 ml munida de agulha adequada. Foi feita prévia casualização das diluições do antígeno e dos locais do antebraço a serem injetados. A leitura foi feita 15 minutos depois: os limites das pápulas formadas foram delimitados a tinta e, em seguida, transferidos para papel absorvente, ligeiramente umedecido. As áreas das pápulas foram determinadas no decalque obtido no papel, de acôrdo com o método descrito por PELLEGRINO & MACEDO [5]. Foram consideradas positivas as reações com áreas de 1,2 cm² ou mais e negativas aquelas com áreas até 0,9 cm², inclusive. Resultados intermediários (áreas de 1,0 e 1,1 cm²) foram interpretados como duvidosos.

Análise estatística. — Em ambos os grupos foi feito um estudo da regressão entre as áreas médias obtidas e os logaritmos das concentrações do antígeno.

RESULTADOS

A análise estatística dos resultados obtidos no Grupo A mostrou que a relação entre as áreas médias e os logaritmos das concentrações do antígeno de ôvo não é explicada por uma reta (Fig. 1). O desvio da

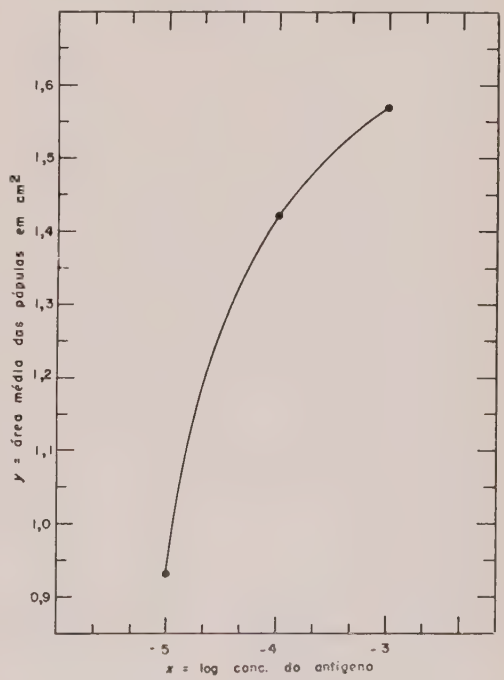


Fig. 1 — Regressão curvilínea das áreas médias das pápulas em relação ao logaritmo das concentrações do antígeno de ôvo de S. mansoni, *em pacientes com esquistossomose, não selecionados (Grupo A). Note-se que êste gráfico foi obtido com as concentrações* 10^{-3}, 10^{-4} *e* 10^{-5}.

linearidade foi significativo ao nível de 1% de probabilidade. Embora as percentagens de positividade obtidas com o antígeno de ôvo nas diluições de 1:1.000 e 1:10.000 tenham sido semelhantes (Quadro I), houve uma queda acentuada na diluição 1:100.000 (sòmente 26% de resultados positivos). As áreas médias obtidas com o antígeno de ôvo a 1:1.000 e 1:10.000, respectivamente, 1,57 e 1,42 cm², são muito inferiores às que são observadas com antígenos de cercária e verme adulto, nas mesmas concentrações, em pacientes adultos (PELLEGRINO & MEMORIA [6]).

QUADRO I

Resultado das reações intradérmicas obtidas no Grupo A, com antígeno de ôvo de *S. mansoni*

Concentrações do antígeno	Áreas médias das pápulas * (cm²)	Reações positivas (%)
1:1.000	1,57	72
1:10.000	1,42	74
1:100.000	0,93	26

* Êrro padrão das médias = ± 0,05

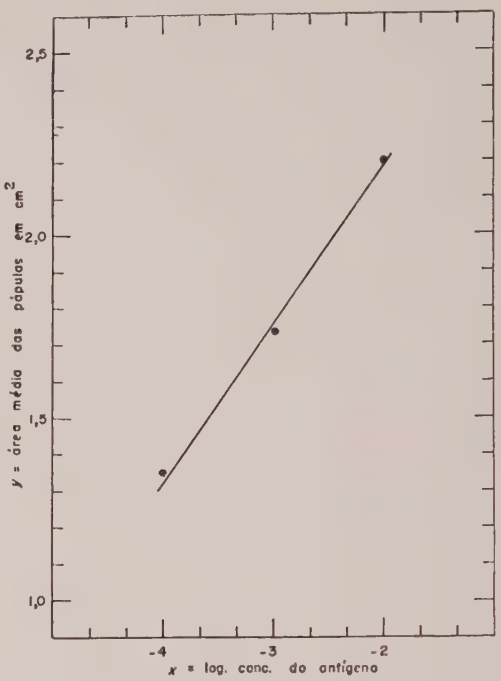


Fig. 2 — Regressão linear das áreas médias das pápulas em relação ao logaritmo das concentrações do antígeno de ôvo de S. mansoni, *em pacientes que haviam reagido positivamente à injeção intradérmica de antígenos de cercária e verme adulto (Grupo B). Observe-se que o antígeno de ôvo foi empregado nas concentrações* 10^{-3}, 10^{-3} *e* 10^{-4}.

As observações feitas no Grupo B foram planejadas levando-se em conta que as reações com antígeno de ôvo são relativamente pouco intensas, mesmo quando o antígeno é usado na diluição de 1:1.000. Assim, foi selecionado um grupo de 20 pacientes adultos que já haviam reagido positivamente à injeção intradérmica de antígenos de cercária e verme adulto e o antígeno de ôvo foi empregado a 1:100, 1:1.000 e 1:10.000. Desta vez, foi constatada relação linear entre as áreas médias das pápulas e os logaritmos das concentrações do antígeno (Fig. 2). A equação da reta de regressão foi a seguinte: $\hat{y} = 3{,}05 + 0{,}43\,x$.

Com o antígeno diluído a 1:100 as reações foram positivas em todos os 20 pacientes. A área média observada com esta diluição (2,2 cm²), indica que as reações foram muito intensas: em 4 pacientes as áreas das pápulas ultrapassaram 3,0 cm². Com o antígeno diluído a 1:1.000 e 1:10.000 as percentagens de positividade mantiveram-se elevadas (Quadro II).

QUADRO II

Resultados da reação intradérmica, feita com antígeno de ôvo, em 20 pacientes com esquistossomose mansoni que haviam reagido positivamente ao teste cutâneo com antígenos de cercária e verme adulto

Concentrações do antígeno	Áreas médias das pápulas * (cm²)	Reações positivas (%)
1:100	2,20	100
1:1.000	1,74	95
1:10.000	1,35	90

* Êrro padrão das médias = ± 0,09

DISCUSSÃO

Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [1, 2] praticaram a reação intradérmica com antígeno de ôvo na concentração de 1:10.000 em diferentes grupos de pacientes adultos, com esquistossomose mansoni, e obtiveram os seguintes resultados:

a) 36 pacientes que não receberam tratamento específico: as reações foram positivas em 8,3% dos casos;

b) 33 pacientes nos quais o tratamento havia sido administrado dentro do período de 1 ano: as reações foram positivas em 27,3% dos casos;

c) 38 pacientes nos quais o tratamento havia sido administrado há mais de 1 ano: as reações foram positivas em 71,4%.

Nestes mesmos grupos de pacientes, as reações intradérmicas feitas com antígeno de cercária (1:15.000) e de verme adulto (1:5.000) foram positivas 94,1 a 100% dos casos.

Para explicar o fato de que a maioria dos pacientes que não havia recebido tratamento não reagira à injeção intradérmica de antígeno de ôvo, Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [2] admitiram que a postura constante de ovos e a existência de grande número de ovos vivos nos tecidos do hospedeiro poderiam constituir um depósito de antígeno suficiente para neutralizar os anticorpos sensibilizantes, interferindo, portanto, sôbre a resposta cutânea ao antígeno de ôvo. Esta hipótese também seria corroborada pelo fato de que a sensibilidade cutânea tornar-se-ia evidente após a terapêutica específica, pois nesta fase a ovoposição ficaria interrompida ou eliminada.

Em trabalho anterior (Pellegrino & Memoria [6]) mostramos que a reação praticada com antígeno de ôvo fornece resultados menos intensos do que os obtidos com antígenos de cercária e verme adulto, nas mesmas diluições. No presente trabalho, demonstramos que a intensidade da resposta cutânea ao antígeno de ôvo é função da concentração do antígeno e que, dentro do limite das concentrações 1:100 a 1:10.000, existe uma relação linear entre as áreas médias e o logaritmo das concentrações do antígeno.

A baixa percentagem de resultados positivos observada por Oliver-Gonzalez, Bauman & Benenson [1, 2], nos pacientes não tratados, pode em parte ser explicada pela diluição do antígeno de ôvo por êles empregada (1:10.000). Embora tenhamos observado 74% de resultados positivos em pacientes adultos não selecionados, usando esta mesma diluição, a área média encontrada (1,42 cm^2) foi muito baixa, aproximando-se do valor mínimo para que a reação seja considerada positiva (área de 1,2 cm^2). Os autores citados não declaram se foi usada uma única partida de antígeno de ôvo: o emprêgo de partidas diversas poderia explicar, em parte, os diferentes resultados observados nos grupos estudados.

Em resumo, embora a reação intradérmica com antígeno de ôvo de *S. mansoni*, feita em pacientes com esquistossomose ativa, seja menos intensa do que quando praticada com antígenos de cercária e verme adulto, o teste cutâneo com antígeno de ôvo pode fornecer resultados semelhantes aos outros dois antígenos, desde que seja usado em concentrações maiores. Em vista dos nossos resultados, a reação intradérmica com antígeno de ôvo não pode ser aplicada como prova de laboratório para o contrôle de cura, na esquistossomose.

SUMMARY

The intradermal test in schistosomiasis mansoni. IV. Quantitative aspects of the test using egg antigen.

Patients with active schistosomiasis mansoni were skin tested with several dilutions of antigen prepared from desiccated eggs of *Schistosoma mansoni.*

It was observed that there is a linear relationship between the mean area of the wheals and the log concentration of the egg antigen when it is used in the range from 10^{-2} to 10^{-4}. Cutaneous response to egg antigen is significantly weaker than those from cercarial and adult worm antigens used in equivalent dry weight basis dilutions.

The remarks of OLIVER-GONZALEZ, BAUMAN & BENENSON [1, 2] concerning the negativity of the cutaneous test with egg antigen on patients with active schistosomiasis mansoni were not confirmed. The degree of cutaneous response and the percentage of positive reactors depend on the antigen concentration.

REFERÊNCIAS

1. OLIVER-GONZALEZ, J.; BAUMAN, P. M. & BENENSON, A. S. — Immunological aspects of infections with *S. mansoni*. Am. J. trop. Med. & Hyg. **4**:443-452, 1955.

2. OLIVER-GONZALEZ, J.; BAUMAN, P. M. & BENENSON, A. S. — Intradermal response to egg antigen in humans with active and treated (Fuadin) *Schistosoma mansoni* infections. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **87**: 186-188, 1954.

3. PELLEGRINO, J. — Diagnóstico das esquistossomoses pela reação intradérmica. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **9**:105-121, 1957.

4. PELLEGRINO, J. — Métodos imunológicos no diagnóstico da esquistossomose mansoni. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. [no prelo].

5. PELLEGRINO, J. & MACEDO, D. G. — Novo critério de leitura da reação intradérmica na esquistossomose. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **8**:499-509, 1956.

6. PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. I. Ensaios comparativos com antígenos de cercária, verme adulto, ôvo e miracídio. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, **2**: 171-176, 1960.

Recebido para publicação em 17 julho 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):265-267, setembro-outubro 1960

A REAÇÃO INTRADÉRMICA NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI

V. Resposta cutânea do tipo tardio

J. PELLEGRINO e J. M. Pompeu MEMORIA

RESUMO

Em 146 pacientes com esquistossomose mansoni (95 crianças de 10 a 15 anos e 51 adultos de 18 a 32 anos), foi feita a reação intradérmica com antígeno de verme adulto (*S. mansoni*). A reação foi observada após 15 minutos (resposta imediata) e após 24 horas (resposta tardia) da injeção do antígeno. A reação imediata foi avaliada pela área da pápula e tardia pelo volume do infiltrado.

A resposta cutânea do tipo tardio foi verificada em 24,2% das crianças e em 29,4% dos adultos. Os volumes médios dos infiltrados foram 2,10 ± 0,42 e 1,49 ± 0,32 cm^3 para crianças e adultos, respectivamente. A diferença entre essas médias não foi estatìsticamente significativa, nem também a diferença entre as percentagens de reações tardias positivas em crianças e adultos.

INTRODUÇÃO

Na infecção humana pelo *Schistosoma mansoni* estabelece-se, a partir de 4 a 6 semanas de doença, uma sensibilização cutânea específica que se torna evidente quando se injeta, por via intradérmica, extratos preparados com êste parasita. A resposta cutânea consiste na formação de uma pápula, no local injetado, alcançando o máximo de intensidade 15 a 20 minutos após a injeção (reação do tipo imediato ou histamínico). Reações do tipo tardio ou tuberculínico foram ocasionalmente observadas (KHALIL & HASSAN [3], BOZ [2], MARTINS [4]).

No presente trabalho será estudada a resposta cutânea do tipo tardio em pacientes com esquistossomose mansoni injetados, com antígeno de verme adulto, por via intradérmica.

MATERIAL E MÉTODOS

Casos de esquistossomose. — As observações foram feitas em 146 casos de esquistossomose mansoni, parasitològicamente comprovados, sendo 95 crianças (10 a 15 anos de idade) e 51 adultos (18 a 32 anos de idade). As crianças eram do sexo masculino, matriculadas num patronato de atividade agrícola, nas proximidades de Belo Horizonte (Instituto João Pinheiro). Os adultos eram elementos da Polícia Militar, sediados em Belo Horizonte.

Antígeno. — Foi empregada uma partida de antígeno de verme adulto (*S. mansoni*), na concentração de 1:1.000 em relação ao pêso dos esquistossomos dessecados. A técnica de preparação do antígeno acha-se descrita em trabalho anterior (PELLEGRINO & MEMORIA [7]).

Reação intradérmica. — A reação intradérmica foi feita na face flexora do antebraço, tendo-se injetado 0,05 ml do antígeno de verme adulto (1:1.000). Foram feitas duas leituras. Na primeira, depois de 15 minutos de injetado o antígeno, delimitou-se o contôrno da pápula a tinta e deter-

Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte e Instituto de Biologia, Faculdade de Filosofia da Universidade de Minas Gerais, Brasil.

minou-se a respectiva área segundo a técnica de PELLEGRINO & MACEDO [3]. Foram consideradas como positivas as reações com áreas de 1,2 cm² ou mais e como duvidosas aquelas com áreas de 1,0 e 1,1 cm². A segunda leitura foi feita após 24 horas, tendo sido avaliado o volume da infiltração pela fórmula sugerida por BENEDICT & ELBER [1]:

$$V = h \frac{\pi D d}{4} \qquad \text{onde} \qquad h = \frac{h_1 - h_0}{2}$$

Nesta fórmula, V representa o volume da infiltração em cm³, D e d, respectivamente, o maior e o menor diâmetro da zona infiltrada, h_1 a espessura da pele na parte central da zona infiltrada e h_0 a espessura da pele fora da zona infiltrada, na mesma região. A espessura da pele foi determinada com paquímetro até a aproximação de 0,05 cm.

RESULTADOS

Os resultados de nossas observações acham-se resumidos no Quadro I. A presença de zona infiltrada no local da reação, após 24 horas (reação tardia), foi verificada em 24,2% das crianças e em 29,4% dos adultos. A diferença entre estas percentagens não foi estatìsticamente significativa.

A comparação do número de reações imediatas positivas contra negativas mais duvidosas nos grupos com reação tardia positiva e negativa não revelou diferença estatìsticamente significativa, nas crianças, embora as percentagens de reações imediatas positivas tenham sido de 65,2% e 45,8%, respectivamente, para os meninos com reação tardia positiva e negativa. Nos adultos, o teste exato de Fisher, na mesma comparação, mostrou que o número de reações imediatas positivas no grupo com reação tardia positiva foi superior ao encontrado no outro grupo; a diferença foi estatìsticamente significativa ao nível de 5% de probabilidade.

A análise dos dados referentes ao volume da infiltração, nos casos em que a reação tardia foi positiva, mostrou que não houve diferença estatìsticamente significativa entre os volumes médios obtidos nos adultos e crianças (Quadro).

DISCUSSÃO

Os nossos achados mostram que a resposta cutânea do tipo tardio é observada com relativa freqüência em pacientes com esquistossomose mansoni quando injetados com antígeno de verme adulto por via intradérmica. Entretanto, a percentagem de reações tardias positivas é muito baixa para que esta resposta seja aproveitada como elemento

QUADRO

Resultados da reação intradérmica com antígeno de verme adulto (1:1.000) em 146 pacientes com esquistossomose mansoni. A leitura da reação foi feita após 15 minutos (reação imediata) e após 24 horas (reação tardia) da injeção do antígeno

Reações tardias		Reações imediatas					Volume médio da infiltração (cm³) e respectivo êrro padrão
		Números absolutos			Percentagens		
		Positivas	Negativas	Duvidosas	Positivas	Negativas + duvidosas	
Crianças: 95	Positivas: 23 (*24,2%*)	15	2	6	*65,2*	*34,8*	2,10 ± 0,42
	Negativas: 72 (*75,8%*)	33	29	10	*45,8*	*54,2*	—
Adultos: 51	Positivas: 15 (*29,4%*)	14	—	1	*93,3*	*6,7*	1,49 ± 0,32
	Negativas: 36 (*70,6%*)	22	9	5	*61,1*	*38,9*	—

diagnóstico. Além disso, a quase totalidade dos pacientes com reação do tipo tardio positiva deu também reações do tipo imediato. Assim, de 146 pacientes estudados, sòmente em 9 casos (8 meninos e 1 adulto) a reação do tipo imediato deixou de ser positiva quando foi observada resposta cutânea do tipo tardio.

É interessante observar que não foi verificada em relação à resposta cutânea do tipo tardio, diferença estatìsticamente significativa entre as percentagens de reações e a intensidade das mesmas nos meninos e adultos. Entretanto, na reação do tipo imediato, foi assinalado por diversos autores que em pacientes com esquistossomose ela é mais intensa em adultos do que em crianças (MARTINS [4], PESSÔA & BARROS [8], PELLEGRINO & MEMORIA [6]). Isto talvez sugira que a resposta cutânea do tipo tardio constitui parte de um processo de certo modo independente da resposta imediata.

Em um grupo de 20 meninos sem esquistossomose, tanto a reação cutânea do tipo imediato como a do tipo tardio foram negativas.

SUMMARY

The intradermal test in schistosomiasis mansoni. V. Delayed cutaneous response.

The intradermal test with *S. mansoni* adult worm antigen was performed on 146 patients with active achistosomiasis mansoni (95 children and 51 adults). The cutaneous response was observed after 15 minutes (immediate response) and after 24 hours (delayed response). The first one was assessed by measuring the wheal area and the second by the volume of the infiltration.

The delayed response was observed on 24.2% of children and 29.4% of adults; the difference between these percentages was not statistically significant. The mean volumes of the infiltration were 2.10 ± 0.42 and 1.49 ± 0.32 cm^3 for children and adults, respectively. The difference between these means was not statistically significant.

REFERÊNCIAS

1. BENEDICT, A. A. & ELBERG, S. S. — Cutaneous hypersensitivity in brucellosis. I. Characterization of an antigen for detection of cutaneous hypersensitivity in brucellosis. J. Immunol. **70**:152-164, 1953.

2. BOZA, F. V. — Contribución al estudio de las reacciones cutáneas alérgicas en la schistosomiasis mansoni. Caracas, Tese.

3. KHALIL, M. & HASSAN, A. — A preliminary note on a new skin reaction in human schistosomiasis. J. Egypt. med. Assoc. **15**: 129-130, 1932.

4. MARTINS, A. V. — Diagnóstico de laboratório da esquistossomose mansoni. Belo Horizonte, 1949. Tese Fac. Med. Univ. Minas Gerais.

5. PELLEGRINO, J. & MACHADO, D. G. — Novo critério de leitura da reação intradérmica na esquistossomose. Rev. brasil. Mariol. & Doenças trop. **8**:499-509, 1956.

6. PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. I. Ensaios comparativos com antígenos de cercária, verme adulto, ôvo e miracídio. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo **2**: 171-176, 1960.

7. PELLEGRINO, J. & MEMORIA, J. M. P. — A reação intradérmica na esquistossomose mansoni. III. Influência da idade, sexo, côr e local da reação. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo **2**:218-223, 1960.

8. PESSÔA, S. & BARROS, P. R. — Sôbre o diagnóstico da esquistossomose mansônica na infância, pela intradermo-reação com antígeno de esquistossomos adultos. Hospital, Rio de Janeiro **43**:19-25, 1953.

Recebido para publicação em 11 julho 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):268-271, setembro-outubro 1960

QUIMIOTERAPIA DA ESQUISTOSSOMOSE EXPERIMENTAL

IV. Atividade terapêutica do etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio

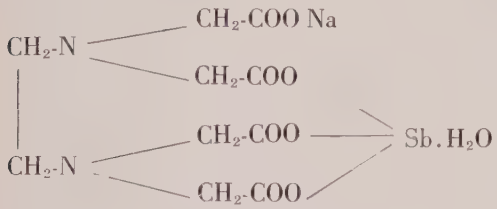
Z. BRENER

RESUMO

A atividade terapêutica de um composto do EDTA, o etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio, foi estudada em camundongos experimentalmente inoculados pelo *S. mansoni*. Na dose de 25 mg/kg, administrados por via intraperitoneal, durante 5 dias, a partir do 45.º dia de inoculação, o composto foi capaz de provocar marcado deslocamento dos vermes acasalados para o fígado. Acentuada redução do número de vermes e granulomas foi observada em animais tratados com 25 mg/kg, durante 5 dias, em duas séries a partir do 35.º e 45.º dias de inoculação. O LD50 e o CD50, determinados gràficamente em escala de probitos foram, respectivamente, 85 mg/kg e 44 mg/kg.

INTRODUÇÃO

No presente trabalho são relatados os resultados obtidos com o etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio, derivado do EDTA sintetizado pelo Prof. Quintino Mingoia. O composto, que contém 27,05% de Sb"', é um pó branco solúvel em água a 28% e que apresenta a seguinte fórmula estrutural:



MATERIAL E MÉTODOS

Determinação da toxicidade. — A toxicidade aguda foi determinada por administração intraperitoneal do composto, em camundongos, com doses diferindo por um valor constante, anotando-se a mortalidade após 48 horas. O LD50, determinado gràficamente em uma escala de probitos, foi de 85 mg/kg.

Inoculação de animais. — Camundongos albinos pesando 16-18 g, foram inoculados individualmente por via percutânea com 100 cercárias. O método de inoculação usado é semelhante ao descrito por STANDEN [8]: os animais são colocados em frascos individuais com 60 ml de capacidade, em contato com a suspensão de cercárias, durante 40 minutos, intensamente iluminados por algumas lâmpadas. A fim de evitar a ação das fezes e da urina dos animais sôbre as cercárias, os camundongos são colocados, antes da inoculação, durante 10 minutos, em cristalizadores contendo água tépida que provoca a eliminação dos excreta.

Com êsse método pràticamente todos os animais se infectam e cêrca de 20% das cercárias são recuperadas sob a forma de vermes adultos.

Determinação da atividade terapêutica

a) *Distribuição de vermes na árvore portal.* — Um grupo de camundongos inoculados da maneira descrita recebeu, a partir do 45.º dia de inoculação, durante 5 dias

Instituto Nacional de Endemias Rurais, Centro de Pesquisas de Belo Horizonte, Brasil.

consecutivos, por via intraperitoneal, 25 mg/kg da droga. Sete dias após a última dose os animais tratados e os contrôles foram sacrificados, sendo determinada a distribuição de vermes no fígado, veia porta e veias mesentéricas. Os vermes da veia porta foram retirados diretamente e os do fígado e vasos mesentéricos por meio de perfusão, seguindo-se, com algumas modificações, a técnica descrita por BUTTNER [3]. Os resultados obtidos estão expostos no Quadro I.

b) *Número de vermes e de granulomas.* — Em um outro grupo de animais inoculados a droga foi administrada durante 5 dias consecutivos, por via intraperitoneal, em duas séries a partir do 35.° e 45.° dias de inoculação, sendo os animais sacrificados 7 dias após a última dose. Os vermes adultos dos grupos tratado e contrôle foram recuperados por perfusão; obtidos os vermes, os fígados de todos os animais eram retirados, sendo feito o isolamento e contagem dos granulomas segundo método descrito por PELLEGRINO & BRENER [5] e BRENER, PELLEGRINO & OLIVEIRA [2]. Os resultados estão expostos no Quadro II.

c) *Determinação da dose curativa 50% (CD50).* — Três grupos de 30 camundongos receberam, por via intraperitoneal, respectivamente, 25 mg/kg, 37,5 mg/kg e 50 mg/kg, durante 5 dias, em duas séries aos 35 e 45 dias de inoculação. Sete dias após a última dose os animais eram sacrificados e perfundidos, determinando-se as percentagens de animais curados nos diferentes grupos. O CD50 foi determinado gràficamente (Fig. 1) por meio do logaritmo das doses e dos probitos das percentagens de cura (BRENER [1]).

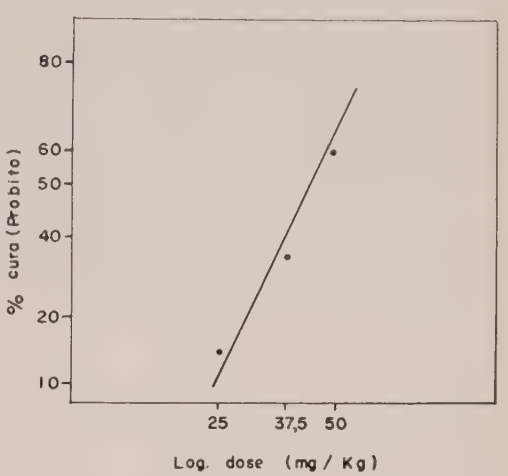


Fig. 1 — Determinação de CD50 em camundongos tratados pelo etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além dos medicamentos clássicos, tais como o tártaro emético, fuadina e antiomaline, extensamente usados na terapêutica das esquistossomoses, raros têm sido os antimoniais introduzidos na terapêutica experimental ou humana da esquistossomose mansoni. Assim podem ser citados o antimônio-dimercapto-succinato de potássio (TWSb), introduzido por FRIEDHEIM, SILVA & MARTINS [4], o gluconato de antimônio e sódio, cuja atividade esquistossomicida foi bem estudada por STANDEN [7] e alguns antimoniais lipossolúveis estudados por SCHUBERT [6]. Êsse fato e o conhecimento de que os antimoniais atualmente empregados apresentam atividade terapêutica pouco satisfatória e, de um modo geral, baixos índices terapêuticos (BRENER [1]), justificam o estudo experimental de novos compostos desta série.

QUADRO I

Percentagem de vermes no fígado, em camundongos contrôles e tratados pelo etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio

Grupo	Nº de animais	Número total de vermes			Número no fígado (%)			Número de vermes (média)
		Machos	Fêmeas	Acasalados	Machos	Fêmeas	Acasalados	
Contrôle	8	38	11	38	21	18	5	12
Tratado	8	13	11	24	84	76	66	6

QUADRO II

Número de vermes e granulomas, em camundongos contrôles e tratados pelo etileno-diamino-tetracetato de antimônio e sódio

Animais	Nos animais contrôles		Nos animais tratados	
	Nº de granulomas	Nº de vermes	Nº de granulomas	Nº de vermes
1	1.625	24	241	2
2	1.332	13	74	—
3	1.080	19	168	1
4	700	28	10	2
5	2.208	15	42	13
6	736	5	85	1
7	39	1	—	—
8	525	2	121	—
9	...	...	3	—
10	...	...	5	2
11	...	...	23	14
Média	1.030	13,3	70	3,1

O derivado antimonial do EDTA estudado revelou nítida atividade esquistossomicida evidenciada pela sua capacidade em deslocar os vermes acasalados para o fígado, alterando a distribuição normal dos vermes na árvore portal (SCHUBERT [6]; STANDEN [7]) e pela redução do número de vermes e granulomas nos animais tratados em relação aos contrôles. A dose curativa para 50% dos animais (CD50) foi de 44 mg/kg e o índice terapêutico determinado através da relação LD50:CD50 foi de 1,9, valor próximo daqueles obtidos com os antimoniais comumente usados (BRENER [1]).

Um estudo detalhado da toxicidade crônica dêsse composto, assim como o ensaio terapêutico de outros compostos quelantes, seria altamente interessante em vista dos bons resultados experimentais obtidos com o etileno-diamino-tetracetato de amônio.

SUMMARY

Chemotherapy in experimental schistosomiasis. IV. Therapeutic activity of sodium-antimonyl-ethylen-diamino-tetracetate.

The chemotherapeutic effect of sodium-antimonyl-(III)-ethylen - diamino - tetracetate was studied in mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. A marked hepatic shift of paired worms was observed when mice were treated with 25 mgm/kg, by i.p. route, for 5 days, starting on the 45th day of infection. A significant reduction in the number of adult worms and schistosome granulomes was obtained in mice treated with 25 mgm/kg for 5 running days in two series starting on the 35th and 45th days of infection. The LD50 and CD50 determined graphically through the probits of the percentages of death and cure were respectivelly 85 mgm/kg and 44 mgm/kg.

AGRADECIMENTOS

Expressamos os nossos agradecimentos ao Prof. Quintino Mingoia e ao Dr. Marcelo O. A. Corrêa pelo fornecimento do composto estudado neste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. BRENER, Z. — Chemotherapy of experimental schistosomiasis. III. Comparative drug activity of some antimonial compounds in mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni*. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 2:224-229, 1960.

2. BRENER, Z.; PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, F. C. — Terapêutica experimental da esquistossomose mansoni; aplicação do mé-

todo de isolamento da granulomas do fígado de camundongos. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **8**:583-587, 1956.

3. BUTTNER, A. — Quelques données pratiques et observations sur le cycle évolutif expérimental de *Schistosoma mansoni* (Trématode, Plathelminthe). Bull. Soc. Pathol. éxot. **49**:1197-1211, 1956.

4. FRIEDHEIM, E. A. H.; SILVA, J. R. da & MARTINS, A. V. — Treatment of schistosomiasis mansoni with antimony-a,a'-dimercapto-potassium succinate (TWSb). Am. J. trop. Med. & Hyg. **3**:714-727, 1954.

5. PELLEGRINO, J. & BRENER, Z. — Method for isolating schistosome granulomas from mouse liver. J. Parasitol. **42**:564, 1956.

6. SCHUBERT, M. — Screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. Am. J. trop. Med. **28**:121-136, 1948.

7. STANDEN, O. D. — Experimental schistosomiasis. III. Chemotherapy and mode of drug action. Ann. trop. Med. & Parasitol. **47**:26-43, 1953.

8. STANDEN, O. D. — Experimental schistosomiasis. II. Maintenance of *Schistosoma mansoni* in the laboratory, with some notes on experimental infection with *S. hematobium*. Ann. trop. Med. & Parasitol. **43**:268-283, 1949.

Recebido para publicação em 16 agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):272-275, setembro-outubro 1960

TESTE DE EOSINOFILIA INDUZIDA NO DIAGNÓSTICO DA HIDATIDOSE PULMONAR

M. Popper [1] e V. Lorian [2]

RESUMO

Os autores investigaram as modificações da eosinofilia sangüínea provocadas pela injeção de líquido hidático, em 142 doentes suspeitos de hidatidose pulmonar.

Coletaram sangue para exame hematológico, antes e após injetar 0,3 ml de antígeno, com intervalos de 24 horas até o 7.º dia e registraram a reação cutânea. Os casos estudados tiveram, posteriormente, confirmação cirúrgica do diagnóstico.

A taxa de eosinófilos aumentou após a injeção e atingiu o máximo depois do 4.º dia.

O aumento da eosinofilia sangüínea, em mais de 50% comparativamente às cifras iniciais, a partir do 4.º dia, foi considerado como um teste positivo de eosinofilia induzida.

Verificaram os autores que a reação de Casoni fornece 70% de resultados positivos exatos e 18% de inexatos. A eosinofilia induzida proporcionou 71% de resultados positivos cirùrgicamente confirmados e apenas 6% de casos sem confirmação operatória.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de laboratório da equinococose pulmonar é baseado geralmente na evidenciação microscópica das hidátides, nos diversos produtos patológicos, assim como nas modificações específicas e inespecíficas provocadas no organismo, durante as diferentes fases da parasitose.

A bem conhecida reação de Casoni evidencia a sensibilidade anafilática específica e a eosinofilia característica exprime a reação do organismo, diante da permanente excitação antigênica exercida pelo cisto hidático.

Existem diversas doenças causadoras de um estado alérgico, acompanhadas de importantes modificações do quadro hematológico; assim é que uma injeção do antígeno pode acentuar tais transformações hemáticas, imprimindo-lhes um caráter quase específico.

Durante nossas verificações encontramos uma hipereosinofilia após a injeção diagnóstica de Casoni e pareceu-nos interessante analisar com mais cuidado tal fato.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes suspeitos de cisto hidático do pulmão (diagnóstico clínico e radiológico). Líquido hidático proveniente de cistos bovinos (recolhidos no matadouro), centrifugados a 6.000 r.p.m. e acondicionados em ampôlas de 1 ml. Em cada teste foi utilizada uma ampôla.

Faculdade de Medicina de Bucareste, Romênia.
(1) Professor de Tisiologia da Fac. de Medicina de Bucareste.
(2) Médico bacteriologista do Laboratório Central de Tuberculose (Pavilhão de Pesquisas) — Rio de Janeiro.

Empregamos o material necessário para o exame hematológico habitual (câmara hemocitométrica, pipetas hematológicas de graduação aferida, soluções e corantes).

Utilizamos em nosso trabalho seringa hipodérmica de 1 ml, com a graduação centesimal de tipo para testes tuberculínicos.

Técnica. — Retiram-se algumas gôtas de sangue do paciente para o exame hematológico. Faz-se a injeção intradérmica de 0,3 ml de líquido hidático na face anterior do antebraço. Registra-se a reação cutânea aos 10 minutos, 30 minutos e às 24 horas após a execução da prova.

Realizam-se novos exames hematológicos às 24, 48 e 72 horas; repetição de hemogramas após 4, 5, 6 e 7 dias depois da prova de Casoni.

O exame hematológico foi executado de acôrdo com a técnica seguinte:

a) Emprega-se uma pipeta de tipo Potin, própria para contagem de leucócitos, executando-se um leucograma comum.

b) Usando-se outra pipeta Potin, colhe-se o sangue que é aspirado pelo tubo capilar e completa-se a capacidade da pipeta com o líquido especial para contagem dos eosinófilos *.

c) Agita-se demoradamente a pipeta carregada com o sangue e o diluente-corante próprio.

d) Deposita-se o sangue diluído numa câmara de contagem de tipo Nageotte ou mesmo numa das que se empregam para a contagem dos elementos celulares do líquido cefalorraqueano.

e) Depois de 5 minutos, contam-se os eosinófilos que aparecerem com uma coloração vermelha-castanha, em acentuado contrate com o fundo rosa do citômetro.

f) Simultâneamente distende-se o sangue numa lâmina bem desengordurada e sêca, corando-se pelo método de Giemsa e efetuando-se uma contagem da fórmula leucocitária específica, no total de 200 leucócitos.

g) Os informes hematológicos obtidos pela técnica adotada em nosso trabalho foram os seguintes:

1) número de leucócitos por mm^3 de sangue;

2) número de eosinófilos por mm^3 de sangue;

3) percentagem de eosinófilos encontrados no hemograma.

RESULTADOS

Examinamos o material de mais de 250 casos suspeitos de diagnóstico de cisto hidático pulmonar, porém no presente trabalho referimo-nos sòmente a 142 casos controlados cirùrgicamente.

Reação de Casoni. — Reunimos no Quadro I os dados relativos às reações de Casoni. Foram em número de 124 os testes positivos, sendo que:

— em 10 minutos: 89 casos

— em 30 minutos: 30 casos

— em 24 horas: 5 casos

Consideramos positivos todos os testes que pelo menos em uma das leituras assim se apresentou.

Eosinofilia induzida. — Os resultados foram analisados quer mediante os valores encontrados para os eosinófilos na determinação do número absoluto, quer mediante as contagens em lâmina (percentagem). Porém tomamos em consideração sòmente os resultados das contagens pela técnica com o emprêgo do citômetro.

As modificações observadas na taxa de eosinófilos, após a injeção do antígeno de Casoni, estão representadas no Quadro II.

* Solução especial para a contagem do número total de eosinófilos:

2% de eosina em 1 cm^3
Acetona p.a., 1 cm^3
Água destilada, 18 cm^3

Depois de filtrada, a solução pode ser conservada por 8 dias.

QUADRO I

Resultados da reação de Casoni em 142 casos controlados cirùrgicamente

Reação de Casoni	Número de casos		Confirmação diagnóstica dos casos	
	Absoluto	%	Cirùrgicamente confirmados (%)	Cirùrgicamente não confirmados (%)
Positivas	124	38	70	18
Negativas	18	12	6	6
Total	142	100	76	24

QUADRO II

Evolução da eosinofilia induzida pela injeção de líquido hidático em 142 pacientes

Aumento da eosinofilia (%)	Número de casos, segundo o grau de eosinofilia (*dias decorridos*)						
	1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
0 — 20	22	—	3	6	4	27	19
21 — 30	18	6	39	5	5	16	10
31 — 40	21	20	10	10	13	2	10
41 — 50	32	29	10	12	20	15	13
Mais de 50	49	87	80	109	100	82	90

Teste de eosinofilia induzida. Critério adotado. — A maior taxa de eosinófilos é encontrada no 4.º dia após a injeção do antígeno de Casoni. Classificamos como positivos aquêles casos que apresentam um aumento da eosinofilia, no 4.º dia, de mais de 50% comparativamente às cifras iniciais antes da prova.

A correlação entre êste teste e a confirmação cirúrgica dos casos encontra-se exposta no Quadro III.

QUADRO III

Resultados obtidos com o teste da eosinofilia induzida e com a reação de Casoni em 142 casos controlados cirùrgicamente

Resposta ao teste da eosinofilia induzida	Número de casos		Confirmação diagnóstica dos casos	
	Absoluto	%	Cirùrgicamente confirmados (%)	Cirùrgicamente não confirmados (%)
Eosinofilia positiva	109	77	7	6
Eosinofilia negativa	33	23	21	2*
Reação de Casoni e eosinofilia positivas	91	64	60	4

* Cisto hidático pulmonar.

CONCLUSÕES

Investigamos e analisamos os resultados das reações de Casoni e as modificações da eosinofilia após injeção do líquido hidático em 142 doentes suspeitos de serem portadores de cisto hidático pulmonar. O contrôle diagnóstico foi feito pela cirurgia.

I. Verificamos que a reação de Casoni fornece 70% de resultados positivos exatos e 18% de informes inexatos (contrôle cirúrgico).

II. A taxa de eosinófilos aumenta após injeção do líquido hidático e atinge o máximo da eosinofilia após o 4.º dia da prova.

III. A técnica do eosinograma feita pelo método de Giemsa, ainda que a contagem abranja 200 leucócitos, está sujeita a grandes erros; sòmente com o auxílio da câmara citométrica podemos realizar uma contagem que nos forneça valores absolutos da da taxa de eosinófilos em 1 cm^3.

IV. Considerando-se como positivo o aumento de 50% do valor de eosinófilos no 4.º dia da prova de Casoni, verificamos que obtivemos 71% de resultados positivos, confirmados cirùrgicamente, e sòmente 6% de casos sem confirmação operatória.

V. Levando-se em consideração apenas os casos com resultados positivos simultâneamente à prova de Casoni e ao teste da eosinofilia induzida, tivemos 64% positivos, sendo 60% confirmados e 4% não confirmados pela cirurgia.

VI. Em conclusão, afirmamos que adquirimos um informe valioso para a edificação do diagnóstico laboratorial da hidatidose pulmonar com a prática da eosinofilia induzida. Impõe-se, portanto, a adoção do teste de eosinofilia induzida (TEI) na rotina diagnóstica hospitalar e dispensarial, principalmente nos Serviços de Doenças Tropicais.

SUMMARY

Test of induced eosinophilia in the diagnosis of pulmonary hydatidosis.

The AA. investigate alterations of blood eosinophilia caused by injection of hydatic liquid in 142 patients with suspicion of pulmonary hydatidosis.

Blood was collected for hematologic examination before and after injection of 0.3 ml antigen at 24-hour intervals up to the 7th day. Cutaneous reactions were registered. The cases studied had ulterior diagnostic confirmation through surgical operations.

The eosinophil level increased after injection and attained its peak after the 4th day.

The increase of blood eosinophilia in more than 50% as compared to the initial cipher, after the 4th day, has been held as a positive test of induced eosinophilia.

The AA. have been able to verify that the Casoni test gives 70% of exact positive results and 18% not exact. The induced eosinophilia gave 71% positive results surgically confirmed and only 6% with no surgical confirmation.

Recebido para publicação em 29 agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):276-280, setembro-outubro 1960

OBSERVAÇÕES RELATIVAS AO TRATAMENTO DE TRINTA CASOS DE ANCILOSTOMÍASE PELO HIDROXINAFTOATO DE BEFÊNIO

Rubens Campos [1], Vicente Amato Neto [2], Domingos Alves Meira [3], Carlos Dias de Ávila Pires [4], José Iglesias [5] e Ondina Botelho do Nascimento Filha [6]

RESUMO

Utilizando o hidroxinaftoato de befênio, trataram os autores 30 indivíduos com ancilostomíase. Em cada tratamento administraram 5 g do sal, tendo sido necessárias de uma a cinco doses, prescritas em geral semanalmente, para haver erradicação da parasitose, avaliada pela realização de exames das fezes pelo processo de Willis e contagens de ovos pela técnica de Stoll-Hausheer. Freqüentemente ocorreu eliminação mais rápida da infestação ao ser constatado menor número de ovos por grama de fezes às verificações que precederam o início da terapêutica.

A tolerância à medicação foi satisfatória, tendo sido as náuseas, vômitos e diarréia os efeitos colaterais mais comumente observados. Entre os três tipos de preparação farmacêutica usados, os comprimidos aromatizados foram melhor aceitos, sendo, inclusive, dessa forma, melhor tolerada a droga.

INTRODUÇÃO

A freqüência com que a ancilostomíase ocorre em certas regiões e o fato de que intensas repercussões orgânicas podem ser devidas a essa parasitose, fazem com que mereçam cuidadosa atenção as medidas terapêuticas destinadas a combatê-la. Inegàvelmente, os estudos de Carr & col.[2] tornaram mais prática a utilização do tetracloretileno que, desde então, passou a ser a droga preferida quanto ao tratamento dessa verminose. No entanto, o composto citado não pode ser usado sem a observância de alguns cuidados, além de apresentar várias contra-indicações e efeitos colaterais, como sonolência, por exemplo. Se bem que não freqüentemente, essa medicação pode até ser causa de êxitos letais, conforme referiram Charmot & Reynaud [3], ao serem medicadas crianças desnutridas e com graus variáveis de lesões hepáticas.

Assim sendo, tornou-se desejável o encontro de droga ativa e satisfatòriamente tolerada, capaz de beneficiar amplamente, sem riscos de monta, os indivíduos infestados por *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus*. Encarando a questão sob tais pontos de vista, é fácil compreender o motivo pelo qual foram bastante apreciadas algumas publicações recentes, de autoria de Ahmad & Rasool [1], Costa & col.[4], Goodwin & col.[5], Nagaty & Rifaat [6], Ninane & Poffe [7] e Young & col.[9], referentes à atividade de

Fac. Med. Univ. São Paulo — Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas (Prof. J. A. Meira) e Departamento de Parasitologia (Prof. A. D. F. Amaral).

(1) Assistente do Dep. de Parasitol.
(2) Docente Livre de Clín. D. Trop. e Infect.
(3) Médico da Clín. D. Trop. e Infect.
(4) Chefe de Clín. Médica da Penitenciária do Estado de São Paulo.
(5) Químico, membro de "The American Chemical Society".
(6) Médica da Clín. Pediátrica.

sais quaternários de amônio em relação à cura da ancilostomíase. Interessamo-nos também pelo assunto e realizamos a presente investigação, visando contribuir para um melhor conhecimento da atividade da droga, assim como apreciar outros aspectos concernentes ao uso da mesma, relativos, por exemplo, à tolerância, maneira de administração e escolha de preparação farmacêutica mais conveniente.

Quìmicamente, o hidroxinaftoato de befênio é o 3-hidroxi-2-naftoato de N-benzil-N,N-dimetil-N-fenoxietil-amônio.

Apresenta-se como pó cristalino, amarelado; é quase insolúvel em água e álcool etílico a frio, sendo porém bastante solúvel a quente. O ponto de fusão do composto é de 173-174° (de álcool etílico).

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizando o hidroxinaftoato de befênio, tratamos 30 indivíduos com ancilostomíase, devidamente comprovada por exame parasitológico das fezes. Antes do início do tratamento praticamos contagem do número de ovos por grama de fezes, segundo a técnica de STOLL-HAUSHEER.

A droga foi administrada sob a forma de comprimidos, aromatizados ou não, cada um com 500 mg do sal, e também como preparação líquida, possuindo 5 g em 30 ml. Cada paciente, entretanto, recebeu sempre o medicamento de acôrdo com o mesmo tipo de elaboração farmacêutica. Os comprimidos aromatizados foram preparados com essência de anis, tendo sido edulcorados com ciclamato de sódio. O agente de suspensão da medicação líquida foi o alginato de sódio; empregamos açúcar e ciclamato de sódio como edulcorantes e essência de laranja doce como aromatizante.

Doentes de ambos os sexos e de idades variáveis foram tratados. Usamos 5 g do sal em cada tratamento, sendo que o número de doses variou de uma a cinco; o intervalo relativo às diversas administrações em geral foi de uma semana. Em alguns casos, recomendamos ingestão do hidroxinaftoato de befênio em jejum, permanecendo os doentes de duas a quatro horas sem alimentar-se; outros pacientes tomaram o medicamento cêrca de duas horas após o almôço.

Os indivíduos tratados estavam matriculados no ambulatório ou internados na Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas e Clínica Pediátrica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ou então eram sentenciados cumprindo pena na Penitenciária do Estado de São Paulo.

Procuramos sempre erradicar a parasitose. Cinco dias depois de cada tratamento efetuamos exame das fezes pelo método de Willis e contagem do número de ovos. Quando necessário, recomendávamos nova dose do medicamento. Assim, pudemos avaliar com que freqüência tornou-se preciso repetir o tratamento. Infelizmente, em poucos casos não nos foi possível tentar a eliminação integral da infestação, uma vez que os pacientes correspondentes deixaram de comparecer para prosseguimento da terapêutica.

Não coletamos os ancilostomídeos eliminados, motivo pelo qual não estabelecemos a espécie dos mesmos.

RESULTADOS

No quadro abaixo, além de outros dados de interêsse, assinalamos os resultados constatados. Consideramos o paciente curado quando, ao contrôle, não evidenciamos ovos de ancilostomídeo à pesquisa pelo método de Willis e à contagem pela técnica de Stoll-Hausheer.

Em 24 casos ocorreu eliminação da parasitose, pelo menos de acôrdo com o critério de cura adotado. Quanto aos demais, diminuição da infestação pôde ser constatada. Assim sendo, demonstrou sempre o hidroxinaftoato de befênio atividade benéfica, desde que nunca ocorreu ausência integral de ação, segundo as observações realizadas.

De um modo geral, tratamos indivíduos com discretas infestações, mas mesmo em relação aos mais intensamente parasitados pôde ser notada nítida ação da droga. Para a obtenção de cura integral, foram necessários de um a quatro tratamentos, sendo que, freqüentemente, obtivemos eliminação mais

QUADRO

Dados relativos ao tratamento de 30 casos de ancilostomiase pelo hidroxinaftoato de befênio

Caso	Idade	Preparação utilizada	Nº de tratamentos realizados	Nº de ovos de ancilostomídeo por grama de fezes	
				Antes do início do tratamento	Ao final do contrôle
1 — S. F. O.	Adulto	CO	2	1.500	—
2 — J. H. S.	Adulto	CO	1	1.000	200
3 — E. A. N.	4 anos	CO	1	200	—
4 — L. C. D.	10 anos	CO	5	4.600	—
5 — A. S.	Adulto	CO	1	400	—
6 — E. B.	2 anos	CO	1	1.400	—
7 — R. A.	Adulto	CA	4	6.800	— *
8 — L. A. S.	4 anos	CO	3	1.200	400
9 — Sent. 15430	Adulto	CA	3	4.000	—
10 — Sent. 15401	Adulto	CA	1	600	—
11 — Sent. 15201	Adulto	CA	1	400	—
12 — Sent. 15441	Adulto	CA	3	800	—
13 — L. C. P.	6 anos	CO	4	1.200	—
14 — C. L. P.	9 anos	CO	4	3.200	800
15 — M. J. S.	Adulto	CA	1	600	— *
16 — Sent. 15481	Adulto	CA	1	400	—
17 — Sent. 15558	Adulto	CA	1	200	—
18 — Sent. 15374	Adulto	CA	2	1.400	—
19 — Sent. 15454	Adulto	CA	2	400	—
20 — E. L. D.	3 anos	CO	2	3.200	—
21 — I. P. A.	Adulto	CO	3	50.400	—
22 — R. L. S.	Adulto	CA	2	1.400	—
23 — Sent. 15572	Adulto	L	2	1.500	—
24 — Sent. 15563	Adulto	L	3	2.600	—
25 — Sent. 15561	Adulto	L	3	600	—
26 — Sent. 15575	Adulto	L	1	600	—
27 — Sent. 15570	Adulto	L	2	1.600	—
28 — N. S.	Adulto	CA	1	200	—
29 — S. V.	Adulto	CA	1	17.800	—
30 — J. M. S.	Adulto	CA	4	26.000	800

CO: comprimidos; CA: comprimidos aromatizados; L: liquida. * Exame pelo método de Willis positivo para ovos de ancilostomídeo; não foram encontrados ovos à contagem pelo processo de Stoll-Hausheer.

rápida da parasitose quando constatamos menor número de ovos por grama de fezes às verificações que precederam o início do uso do medicamento.

Evidentemente, o contrôle parasitológico efetuado não foi excessivamente rigoroso, desde que praticamos um único exame final, sempre pelos dois processos já referidos.

No entanto, mesmo realizando outras pesquisas complementares, acreditamos que não seriam substancialmente modificadas as conclusões estabelecidas.

As manifestações colaterais mais comumente observadas foram representadas por náuseas, vômitos e diarréia; as duas primeiras ocorreram mais precocemente em relação à ingestão do medicamento e a última, mais duradoura, quando presente, de regra teve início 3 horas depois e habitualmente não persistiu por período superior a 12 horas. Quando a droga foi administrada em jejum êsses distúrbios existiram com maior freqüência; surgiram muito mais raramente ao ser a medicação ingerida cêrca de 2 horas após o almôço e, nesta eventualidade, os doentes não apresentaram vômitos.

Entre os três tipos de preparação usados, os comprimidos aromatizados foram melhor aceitos, sendo, inclusive, dessa forma, melhor tolerada a droga.

O hidroxinaftoato de befênio pràticamente não é absorvido; a propósito, são bastante interessantes e ilustrativos os estudos de ROGERS [8]. Assim, não precisam ser obedecidas certas contra-indicações relativas a anti-helmínticos clássicos, referentes a danos hepáticos, renais e cardíacos, por exemplo, que podem ser agravados. Da mesma forma, não há motivo para que mulheres grávidas deixem de ser tratadas. Essas vantagens, aliadas à facilidade de administração e emprêgo desnecessário de purgativo, tornam o hidroxinaftoato de befênio medicação altamente valiosa para o tratamento da ancilostomíase, desde que sua eficácia é patente, segundo as investigações com êle já levadas a efeito e de acôrdo com os resultados que obtivemos neste estudo que realizamos.

Considerando as virtudes do novo anti-helmíntico, julgamos ainda oportuno lembrar que, nos casos graves de ancilostomíase, com intensa anemia e nítido comprometimento orgânico, não haverá necessidade de tratamento geral prévio, podendo o hidroxinaftoato de befênio ser precocemente prescrito. Contamos em nossa casuística com poucos casos desta natureza, mas a experiência que sôbre a questão adquirimos e as qualidades do medicamento autorizam que registremos esta recomendação.

SUMMARY

Observations concerning treatment of thirty cases of ancylostomiasis with bephenium hydroxynaphtoate.

Utilizing bephenium hydroxynaphtoate, the authors treated 30 patients with ancylostomiasis. Each treatment consisted of 5 gm. of the salt, and from one to five doses, usually prescribed weekly, were necessary to eradicate the parasitosis. This eradication was ascertained by means of examination of the faeces utilizing the Willis method and the Stoll-Hausheer's egg count technique. A more rapid elimination of the infection was observed when the number of eggs per gram of faeces was low in egg counts made before starting the therapy.

A satisfactory tolerance to the medication was observed. Nausea, vomiting and diarrhoea were the side-effects most frequently observed. Among the three varieties of pharmaceutical preparations employed, flavoured tablets were better accepted, the tolerance of the drug being also greater in this form.

The authors emphasized the virtues of the new medication, underlining the absence of counter-indications related to its administration.

AGRADECIMENTOS

O hidroxinaftoato de befênio usado no presente estudo foi sintetizado nos Laboratórios Farmacêuticos Vicente Amato-Usafarma S.A. A essa firma, que nos forneceu a droga sob a forma de diferentes preparações farmacêuticas, consignamos nossos agradecimentos.

REFERÊNCIAS

1. AHMAD, N. & RASOOL, G. — Bephenium hydroxynaphthoate against hookworm in West Pakistan. J. trop. Med. & Hyg., London 62:284-285, 1959.

2. CARR, H. P.; SARDÁ, M. E. P. & NUÑEZ, N. A. — Anthelmintic treatment of uncinariasis. Am. J. trop. Med. & Hyg. 3:495-503, 1954.

3. CHARMOT, G. & REYNAUD, R. — Le tétrachloréthylène dans le traitement de l'ankylostome du jeune enfant. Bull. Soc. Path. éxot. **51**:645-652, 1958.

4. COSTA, O. R.; CASCAES, O. B. & SILVA, E. S. — Estudo comparativo da ação do hidroxinaftoato de befênio e do iodeto de ditiazanina no parasitismo por helmintos intestinais. Caderno de Terapêutica, São Paulo **5**:73-78, 1960.

5. GOODWIN, L. G.; JAYEWARDENE, L. G. & STANDEN, O. D. — Clinical trials with bephenium hydroxynaphthoate against hookworm in Ceylon. Brit. med. J. **1**:1572-1576, 1958.

6. NAGATY, H. F. & RIFAAT, M. A. — Clinical trials with bephenium hydroxynaphthoate against *Ancylostoma duodenale* and other helminthic infestations. J. trop. Med. & Hyg., London **62**:255-258, 1959.

7. NINANE, G. & POFFE, F. — Essai clinique de l'hydroxynaphthoate de béphénium dans l'ankylostomiase. Ann. Soc. belge Méd. trop. **39**:887-892, 1959.

8. ROGERS, E. W. — Excretion of bephenium salts in urine of human volunteers. Brit. med. J. **1**:1576-1577, 1958.

9. YOUNG, M. D.; JEFFERY, G. M.; FREED, J. E. & MOREHOUSE, W. G. — Bephenium a new drug active against human hookworm. J. Parasitol. **44**:611-612, 1958.

Recebido para publicação em 31 agôsto 1960.

Rev. Inst. Med. trop. São Paulo
2(5):281-289, setembro-outubro 1960

ESTUDO DA PATOGENICIDADE DA *MANSONELLA OZZARDI* E DA SINTOMATOLOGIA DA MANSONELOSE

Djalma Batista [1], Wallace Ramos Oliveira [2] e Virgínia Dupré Rabello [3]

RESUMO

Os autores examinaram 1.014 pessoas na cidade de Codajás, Estado do Amazonas, completando o estudo parasitológico do sangue (gôta espêssa e método de concentração de Knott) em 743, das quais 421 apresentaram microfilárias de *Mansonella ozzardi* no sangue periférico (56,7%).

O exame clínico dos indivíduos com sangue positivo para *Mansonella ozzardi* e daqueles com sangue negativo levou os autores a atribuírem papel patogênico ao parasito.

Os principais sintomas observados e considerados devidos à mansonelose foram: dôres articulares, frieza nas pernas, placas eritêmato-pruriginosas, adenite inguino-crural e dor de cabeça. Tais sintomas são mais freqüentemente deparados nos portadores de alta microfilaremia.

Nenhuma vez a sintomatologia da moléstia foi apurada nos pré-escolares, raras vêzes nos escolares e adolescentes, mais vêzes nos adultos jovens e muito freqüentemente nas pessoas acima de 30 anos.

Explica-se a origem dos sintomas da mansonelose pela irritação local provocada pelas filárias, vivas ou mortas, ou por mecanismo alérgico, como nas demais filarioses. O exame hematológico revelou baixa no número de hemácias e na taxa de hemoglobina, tanto no grupo positivo como no negativo para *Mansonella ozzardi;* o leucograma foi realizado apenas nos positivos, revelando alta eosinofilia.

Nenhuma alteração foi observada no aparelho urinário.

Dada sua grande disseminação, os autores consideram a mansonelose uma entidade que deve estar presente no espírito do médico que atenda pacientes oriundos do rio Solimões e seus afluentes.

Para melhor conhecimento da ozzardiose, é importante determinar a localização do verme adulto e estudar as lesões histopatológicas eventualmente por êle determinadas.

INTRODUÇÃO

Para a maioria dos autores a *Mansonella ozzardi* é um helminto não patogênico [1, 5, 6, 20, 21] ou de patogenicidade duvidosa [7, 12, 17].

Biagi [3], no México, declara que "o interêsse desta filariose parece ser, no momento ùnicamente acadêmico". Montestruc, Blanche & Laborde [14], do Instituto Pasteur da Martinica, atribuem-lhe um certo poder patogênico. Opinião semelhante tem o Dr. H. Matsuda (comunicação pessoal), do Serviço Especial de Saúde Pública, através de larga observação clínica no interior do Amazonas.

Trabalho do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, do Conselho Nacional de Pesquisas, em 1958 (Diretor: Dr. A. C. Ferreira Reis).

(1) Diretor da Divisão de Pesquisas Biológicas.
(2) Pesquisador (Setor de Parasitologia).
(3) Pesquisador (Setor Clínico).

O descobrimento da *Mansonella* no Brasil coube a Maria P. DEANE [9], em inquérito realizado na cidade de Manaus. Posteriormente, DEANE & col.[8] e RACHOU & DEANE [18] mencionam o seu encontro em oito outras localidades brasileiras, situadas tôdas na região amazônica a oeste de Manaus. COSTA [6] dirigiu outro inquérito em localidades dos Estados do Amazonas e Pará, só encontrando casos positivos no primeiro. Depois LACERDA & RACHOU [10] cobriram as sedes municipais e algumas outras localidades do Estado do Amazonas e Território federais do Acre, Rio Branco e Guaporé (hoje Rondônia), encontrando pessoas parasitadas por *Mansonella ozzardi* ao longo dos rios Solimões, Purus e Negro, portanto ao norte a oeste da cidade de Manaus. Dos trabalhos brasileiros, porém, apenas o de COSTA [6] abordou os problemas da patogenicidade da *Mansonella* e da sintomatologia da mansonelose.

Em setembro de 1957, durante a I Jornada Brasileira de Medicina Tropical, em Manaus, o Dr. R. RACHOU sugeriu ao Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia a realização do estudo que passamos a descrever visando a esclarecer o papel da *M. ozzardi* no organismo humano e de investigar possíveis sintomas por ela determinados.

Escolhemos para isto a cidade de Codajás, na margem esquerda do rio Solimões, Estado do Amazonas, por ter apresentado o mais alto índice de microfilaremia (23,9%) no inquérito de LACERDA & RACHOU [10].

MATERIAL E MÉTODOS

Em Codajás, examinamos clìnicamente e colhemos, durante o dia, o sangue de 1.014 pessoas, correspondentes a 83% da população. Com 20 mm^3 aspirados com pipeta para hemoglobinometria, preparamos uma gôta-espêssa de cada indivíduo.

No dia seguinte ao do exame da gôta-espêssa, pedimos o regresso dos pacientes de mais de 3 anos de idade, para colheita de sangue venoso, no qual fizemos a prova de concentração de Knott, quando negativo o exame direto.

Para o estudo da patogenicidade e da sintomatologia, apresentamos aqui os dados apurados de 743 pessoas cujo exame hemoscópico foi considerado completo.

A fim de estudar a sintomatologia, estabelecemos um questionário utilizado para tôdas as pessoas examinadas clìnicamente, partindo do esquema com que trabalharam anteriormente COSTA & MATSUDA *apud* [6], ampliado com elementos resultantes de nossa própria experiência do ambulatório do Instituto, em Manaus. Foram investigados os seguintes sintomas: 1 — frieza nas pernas; 2 — dôres articulares; 3 — edemas (seu tipo, localização, duração e tratamento); 4 — febre (seu tipo e duração); 5 — adenite (sua localização); 6 — varizes; 7 — palidez; 8 — erisipela; 9 — dormências; 10 — placas vermelhas (localizadas ou disseminadas); 11 — pápulas; 12 — dor de cabeça. Além disso, interrogamos todos os examinados sôbre o uso anterior de preparados com piperazina.

No final dos trabalhos, fizemos uma redistribuição dos sintomas, baseada nas conclusões provisórias a que chegávamos através de apurações feitas em fichas de positivos e negativos. Foram assim eliminados, pela raridade ou pela ausência, os edemas, as varizes e as dormências, fundindo-se as pápulas com as placas vermelhas. Na apuração final foram considerados mais dois sintomas: tonturas e fenômenos catarrais e asmatiformes.

RESULTADOS

A — *Prevalência da infestação por* Mansonella ozzardi. — O grupo de 743 pacientes representa 74% da população apurada no censo realizado em Codajás. Os resultados de seu exame de sangue encontram-se no Quadro I.

A concentração pelo método de Knott quase duplicou o número de casos positivos. Por esta razão o percentual de positividade obtido foi bem mais alto que o apresentado por MORAES [15], no trabalho sôbre o inquérito hemoscópico procedido em Codajás e no qual são computados os exames de 1.014 pessoas.

B — *Sintomas.* — Na apuração estatística dos sintomas registrados foram considerados os 421 indivíduos com sangue positivo

QUADRO I

Resultados dos exames de sangue da população da cidade de Codajás, no Estado do Amazonas para pesquisa de microfilárias de *Mansonella ozzardi*. Discriminação por sexo, dos indivíduos examinados.

Pacientes	Nº de pessoas examinadas	Exames positivas							
		Pela gôta espêssa		Pelo método de Knott *		Total de positivos		Exames negativos	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Masculinos	342	113	33,0	91	26,6	204	59,6	138	40,4
Femininos	401	112	27,9	105	26,2	217	54,1	184	45,9
Total	743	225	30,3	196	26,4	421	56,7	322	43,3

* Entre os casos negativos ao exame pela gôta espêssa.

e os 322 com sangue negativo. No exame clínico realizado, foram constatados diversos estados mórbidos que serão analisados em outro trabalho [2], principalmente classificados nas "doenças de massa", quadros que não poderiam ser, pela sua especificidade, atribuídos à *Mansonella ozzardi*. A comparação da freqüência dos sintomas apresentados nos grupos com sangue positivo e com sangue negativo encontra-se no Quadro II.

QUADRO II

Sintomas apurados na população da cidade de Codajás, Estado do Amazonas, no estudo da patogenicidade da *Mansonella ozzardi*, e sua significância

Lista de sintomas	Pessoas que apresentaram sintomas				χ^2
	No grupo de 421 com sangue *positivo*		No grupo de 322 com sangue *negativo*		
	Nº	%	Nº	%	
Referidos no interrogatório:					
Dôres articulares	147	34,9	59	18,3	24,28
Frieza nas pernas	145	34,4	72	22,4	12,31
Placas eritêmato-pruriginosas	98	23,2	42	13,0	11,86
Adenite inguino-crural	78	18,7	32	9,9	10,02
Dor de cabeça	202	47,7	118	36,6	9,10
Erisipela	64	15,2	34	10,5	3,04
Febre sem causa aparente	51	14,7	30	9,3	1,20
Palidez	163	38,6	107	33,2	2,15
Tonturas	130	31,0	87	27,0	0,95
Observados no exame clínico:					
Gânglios inguino-crurais engurgitados	155	36,8	111	34,4	0,33
Engurgitamento de outras cadeias ganglionares	86	20,4	55	17,0	0,12
Temperatura acima de 36,8ºC	186	44,1	146	45,3	0,09
Frieza nas pernas, ao tato	10	2,3	6	1,8	0,05
Fenômenos catarrais e asmatiformes	25	6,0	19	6,0	0,00

A análise do quadro sugere que a diferença de prevalência dos cinco primeiros sintomas nos dois grupos da população não se deve ao mero acaso, o que nos leva a atribuí-los à infestação por *M. ozzardi*.

Analisaremos, a seguir, cada um dos sintomas tidos como significantes.

As *dôres articulares* (Quadro III) são referidas por grande número de pacientes, localizando-se em qualquer junta, com especialidade porém nos joelhos e tornozelos. Independem das mudanças de temperatura e de modificações atmosféricas. É alta a sua freqüência nos dois sexos. Começa a aparecer no grupo etário entre 5 e 9 anos, nos dois sexos, tornando-se mais numerosos de 40 anos em diante.

A *frieza nas pernas* (Quadro IV) é um sintoma dos mais sugestivos no diagnóstico clínico desta parasitose: os mansonelóticos referem que a frialdade experimentada é intensa, sobretudo noturna, obrigando ao uso de cobertores em tôrno dos membros inferiores. A presença de frieza nas pernas foi assinalada nos dois sexos, não parecendo ser mais freqüente em qualquer dêstes.

Vimos algumas vêzes, e freqüentemente nos foram referidas, as *placas eritêmato-pruriginosas* (Quadro IV), às vêzes papulosas, localizando-se em qualquer parte do corpo, especialmente no antebraço e conhecidas em Codajás com a denominação popular de "izipra de galinha", sem relação com a erisipela estreptocócica. Primeiro surge a co-

QUADRO III

Dados referentes aos sintomas "Dor de cabeça" e "Dôres articulares" na população da cidade de Codajás, Estado do Amazonas, por sexos e grupos etários, em pessoas positivas e negativas, para *Mansonella ozzardi*

Sexos e grupos etários	Pessoas com dor de cabeça				Pessoas com dôres articulares			
	Com sangue positivo		Com sangue negativo		Com sangue positivo		Com sangue negativo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sexo								
Masculino	88	72,1	34	27,9	68	77,3	20	22,7
Feminino	114	58,2	82	41,8	79	66,9	39	33,1
Idade em anos								
< de 1 ano	—	—	—	—	—	—	—	—
1 — 4	—	—	2	100,0	—	—	—	—
5 — 9	13	59,1	9	40,9	3	75,0	1	25,0
10 — 14	30	53,6	26	46,4	7	54,0	6	46,0
15 — 19	20	47,6	22	52,4	10	50,0	10	50,0
20 — 29	31	55,3	25	44,7	18	64,3	10	35,7
30 — 39	35	68,6	16	31,4	21	58,3	15	41,7
40 — 49	40	83,3	8	16,7	41	85,4	7	14,6
50 — 59	19	82,6	4	17,4	33	84,6	6	15,4
60 e mais	11	78,6	3	21,4	12	75,0	4	25,0
Ignorados	3	75,0	1	25,0	2	100,0	—	—
Total	202	63,5	116	36,5	147	71,4	59	28,6

QUADRO IV

Dados referentes aos sintomas "Frieza nos membros inferiores", "Placas eritêmato-pruriginosas" e "Adenite crural" na população da cidade de Codajás, Estado do Amazonas, por sexo e grupos etários, em pessoas positivas e negativas para *Mansonella ozzardi*

Sexos e grupos etários	Pessoas com frieza nos membros inferiores				Pessoas com placas eritêmato-pruriginosas				Pessoas com adenite inguino-crural			
	Com sangue positivo		Com sangue negativo		Com sangue positivo		Com sangue negativo		Com sangue positivo		Com sangue negativo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sexo												
Masculino ...	50	68,5	23	31,5	61	71,7	24	28,3	48	84,2	9	15,8
Feminino	95	66,0	49	34,0	37	67,3	18	32,7	30	56,6	23	43,4
Idade em anos												
< de 1 ano ..	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 — 4	—	—	—	—	—	—	—	—	1	100,0	—	—
5 — 9	4	57,0	3	43,0	4	66,7	2	33,3	4	57,0	3	43,0
10 — 14	10	52,6	9	47,7	10	66,7	5	33,3	12	60,0	8	40,0
15 — 19	16	59,3	11	40,7	15	75,0	5	25,0	10	55,6	8	44,4
20 — 29	18	50,0	18	50,0	14	60,9	9	39,1	13	86,7	2	13,3
30 — 39	23	62,2	14	37,8	13	59,1	9	40,9	11	64,7	6	35,3
40 — 49	35	81,4	8	18,6	19	82,6	4	17,4	14	87,5	2	12,5
50 — 59	28	82,4	6	17,6	14	77,8	4	22,2	10	91,0	1	9,0
60 e mais	10	76,0	3	24,0	7	63,6	4	36,4	3	60,0	2	40,0
Ignorada	1	100,0	—	—	2	100,0	—	—	—	—	—	—
Total	145	66,8	72	33,2	98	70,0	42	30,0	78	71,0	32	29,0

ceira, depois a mancha e a pápula eritematosa, desaparecendo em 2-3 dias. O sintoma aparece em surtos, embora alguns pacientes só o tenham apresentado uma vez. A ocorrência não tem preferência por sexo nem grupo etário. O primeiro grupo etário em que o sintoma foi constatado foi o de 5-9 anos, nos dois sexos.

Quanto à *adenite inguino-crural* (Quadro IV), foi referida até mesmo na infância. Os pacientes que a tiveram informavam que os gânglios da virilha aumentavam de volume, tornavam-se doloridos, acompanhando-se o quadro de estado febril; às vêzes chegavam a supurar. Os gânglios que encontramos mais comumente engorgitados, nos mansonelóticos, foram os crurais, especialmente os da croça da safena. Também constatamos ter sido observada uma exacerbação da dor nos gânglios da virilha, durante a noite, após banho frio. A esta adenite chama o povo de Codajás de "íngua de frio", para diferençá-la da adenite verificada no quadro da erisipela e das inflamações causadas por infecções do membro inferior e órgãos genitais, muito encontradiças as primeiras pelo hábito que tem a população de andar descalça. O sintoma foi assinalado numa menina do segundo grupo etário (1 a 4 anos) e foi constatado mais vêzes no sexo masculino.

A *dor de cabeça* figura entre os sintomas encontrados por MONTESTRUC, BLANCHE & LABORDE [14] e por êles atribuídos à presença de *M. ozzardi*. A dor de cabeça dos mansonelóticos (Quadro III) não tem localização, nem intensidade, nem horário definido. O grupo etário mais baixo em que foi assinalada foi no de 5 a 9 anos; daí em diante estêve sempre presente nos demais grupos etários, mais vêzes nos homens que nas mulheres.

C — *Dados hematológicos.* — Em todos os pacientes de quem foi possível colher sangue venoso, MONTENEGRO [13] estudou o quadro vermelho. Na população global foi encontrada uma taxa de hemoglobina média de 10,6 g para os maiores de 15 anos, e de 9,8 g para os menores, com hematimetrias médias de 3.800.000 para os primeiros e de 3.700.000 para os segundos.

Nos pacientes positivos foram encontradas contagens abaixo de 4.000.000 em 66,3% dos casos, enquanto nos negativos ainda foram em maior percentagem (79,1).

Quanto à hemoglobinometria, achava-se abaixo de 13 g em 89% dos positivos e em 93,8% dos negativos.

Nos indivíduos positivos, e apenas nêles, fêz-se também o leucograma: 151 contagens globais e 172 específicas. Em pacientes acima de 15 anos, sòmente 16,2% dos mansonelóticos tinham leucocitose (assim considerando contagens acima de 10.000 glóbulos por mm^3): entre os menores de 15 anos, porém, essa freqüência foi mais alta: 51,5%. Em virtude, porém, do pequeno número de menores com embriões de *M. ozzardi* no sangue, em que foi praticado o leucograma, não nos sentimos autorizados a procurar nenhuma significância para o achado, levando em conta, ainda, que as leucometrias são sempre altas nos primeiros anos de vida.

Os fatos mais importantes assinalados no estudo do leucograma foram: ausência dos monócitos numa freqüência de 33,4%, entre os menores, e de 34,5% entre os adultos; os eosinófilos mostraram-se grandemente aumentados tanto em menores como em adultos; quanto aos linfócitos, apresentaram-nos acima dos 30%, considerados como limite da contagem normal, 62,6% dos adultos mansonelóticos.

D — *Exames de urina.* — Em 96 mansonelóticos foi praticado um exame sumário de urina, que revelou albuminúria em 15,7% dos casos e presença de corpos redutores do licor de Benedict em 3,1%. Na microscopia do sedimento encontraram-se: piúria em 9,3%, hematúria em 3,1% e cilindrúria em 1%. A albuminúria encontrada restringia-se a vestígios ou, no máximo, a uma turvação tida como positiva fraca.

COMENTÁRIOS

As duas filarioses humanas encontradas no Brasil têm por agentes a *Wuchereria bancrofti* e a *Mansonella ozzardi.*

A grande maioria dos casos de bancroftose é oligo-sintomática, embora muitos sejam aparentemente assintomáticos. Neste trabalho, estudando 743 pessoas, das quais 421 eram portadoras de embriões de *M. ozzardi* no sangue circulante, mostramos que um grupo de cinco sintomas se apresenta com grande freqüência, sendo estatìsticamente constatada a sua significância em relação à presença do parasita. Parece-nos que, embora a mansonelose nunca se mostre com os sintomas gritantes como em casos de bancroftose, mais vêzes tem expressão clínica que a infestação causada pela *W. bancrofti.*

Ficou-nos também a impressão de que todos os sintomas que compõem o quadro clínico da mansonelose são mais pronunciados nos indivíduos com alta microfilaremia. Por esta razão acreditamos que, de uma maneira geral, os pacientes positivos na gôta-espêssa apresentam sintomatologia mais evidente que os positivos pelo método de concentração de Knott. Por outro lado, o quadro em apreciação não foi registrado nenhuma vez nos pré-escolares; raras vêzes o foi nos escolares e adolescentes, tornando-se mais encontradiço nos adultos jovens e mais freqüente nas pessoas que alcançam a maturidade.

Tivemos oportunidade de cotejar os dados do inquérito hemoscópico realizado em Codajás por LACERDA & RACHOU [10], em 1954, verificando que numerosos pacientes que nêle apareciam com grande número de embriões de *ozzardi* no sangue periférico, ainda os apresentavam no inquérito do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia [15] realizado 4 anos depois, mostrando um parasitismo que datava de muito tempo, e sem grande comprometimento, aparente, do estado geral. Isto nos dá um argumento para dizer que a mansonelose apresenta uma evolução lenta e um prognóstico favorável. Moléstia benigna, pauci-sintomática, provàvelmente ninguém morrerá dela.

BIAGI [4], trabalhando apenas com 21 pessoas, encontrou 43% de pacientes assintomáticos, 33% com cefaléia, 19% com tosse principalmente noturna, 14% com dor ab-

dominal e 5% com prurido. Além do número estatìsticamente sem valor de infestados, não foi feito confronto de sintomas com um grupo de pessoas não infestadas.

MONTESTRUC, BLANCHE & LABORDE [14], em seu já citado trabalho, no qual referem sòmente 5 casos de mansonelose, tratados com um derivado de piperazina, responsabilizam o parasito por uma série de sintomas: vertigens, cefaléias tenazes, insônia. A cefaléia, tivemos oportunidade de comprovar. Não, porém, os demais sintomas. Os autores citados falam também no achado do helminto em serosidades de adenolinfoceles, querendo referir-se, com certeza, às microfilárias, já que os parasitos adultos raramente foram encontrados e descritos, desde DANIELS, em 1899 [11].

ROMITI [20], no estudo sôbre filarioses na Guiana Inglêsa, conclui: "infection by *F. ozzardi* does not give rise to any disease syndrome".

Os dados apresentados por COSTA [6], segundo suas próprias palavras, "conduzem a uma forte sugestão de que tal parasito possa determinar os sintomas assinalados, principalmente palidez, frieza nas pernas, dôres articulares, edema, adenite, varizes e erisipela".

Os exames hematológicos não trouxeram ao quadro clínico da mansonelose nenhuma achega: a anemia verificada do tipo hipocrômico, era extensiva a tôda a população, sem diferença entre os positivos e os negativos; no quadro branco, o fato assinalável foi a eosinofilia, que está sempre presente nas infestações verminóticas, estudadas por MORAES [16] na população codajaense. RHODAIN [19] atribui a eosinofilia das filarioses a uma toxina própria, comum a muitos helmintos e por êle reproduzida experimentalmente com a *Onchocerca volvulus*.

O exame de urina, por fim, não revelou alteração apreciável que pudesse ser atribuída à ozardiose.

A sintomatologia clínica dos mansonelóticos filia-se provàvelmente à mesma patogenia das demais filarioses, estudadas pelo citado RHODAIN [19]: 1) irritação local provocada pelas filárias adultas, mortas ou vivas; 2) reações (tóxicas ou alérgicas); 3) presença de microfilárias.

A adenite ínguino-crural é uma típica reação inflamatória ganglionar, sugerindo a sua existência a localização linfática do parasito. Essa localização constitui, aliás, uma incógnita.

A alergia pode ser explicada pela sensibilização vascular, produzida pelos vermes ou microfilárias mortas. Justifica-se assim a patogenia alérgica para a frieza nas pernas (vasoconstrição dos membros inferiores), dor de cabeça (vasoconstrição no território do trigêmio), placas eritêmato-pruriginosas (de mecanismo similar à urticária) e ainda para as dôres articulares (edema de cápsula).

CONCLUSÕES

1) A *Mansonella ozzardi* determina no organismo do homem uma moléstia benigna, de evolução lenta, pauci-sintomática e de prognóstico favorável.

2) Os sintomas clínicos mais encontradiços da mansonelose são: dôres articulares, frieza nas pernas, adenite ínguino-crural, placas eritêmato-pruriginosas e dor de cabeça.

3) Os sintomas de que é incriminado o helminto, de uma maneira geral, são freqüentes e intensos nos portadores de alta microfilaremia. Por isto estão presentes maior número de vêzes nos pacientes positivos no exame direto, nos quais é maior o número de embriões circulantes. Menos vêzes foram constatados tais sintomas nos indivíduos positivos no exame após concentração pelo método de Knott.

4) A sintomatologia da moléstia causada pela *Mansonella ozzardi* nenhuma vez foi apurada nos pré-escolares, sendo rara nos escolares e adolescentes, tornando-se mais encontradiça nos adultos jovens e mais freqüente nos indivíduos que alcançam a maturidade.

5) A patogenia dos sintomas clínicos da mansonelose pode ser explicada por irritação local provocada pelas filárias, vivas ou mortas, e por fenômenos alérgicos, como nas demais filarioses.

6) Do ponto de vista hematológico foram constatados mais freqüentemente, no quadro branco, número normal de leucócitos, e alta eosinofilia. No quadro vermelho não se encontraram alterações atribuíveis à mansonelose.

7) Nenhuma alteração foi constatada no quadro urinário dos mansonelóticos.

8) A larga difusão da parasitose na bacia do rio Solimões justifica uma pesquisa de laboratório em todo paciente que refira, no exame clínico, qualquer dos sintomas apontados. Essa pesquisa deve ser feita com concentração (método de Knott), especialmente nos pacientes suspeitos com menos de 30 anos.

9) O melhor conhecimento da mansonelose só poderá ser conseguido com a determinação do *habitat* do verme adulto e o estudo da lesão histopatológica por êle determinada.

SUMMARY

A study on the pathogenicity of Mansonella ozzardi *and on the symptoms of mansonellosis.*

In the town of Codajás, State of Amazonas, Brazil, the Authors examined the blood of 743 persons for *Mansonella ozzardi* embryos using the thick-drop and Knott's techniques: 421, or 56.7% were positive.

A systematic clinical examination of the population and a comparison between the symptoms presented by positives and negatives for microfilariae, lead the Authors to conclude that *M. ozzardi* is pathogenic and that the principal symptoms of mansonellosis are articular pains, coldness of legs, pruriginous red spots, engorged inguinal lymph nodes and headache.

Red cells and hemoglobin were found at low levels both in the positive and negative groups of persons examined, and white cell counts revealed high eosinophilia in the positive group, but no such counts were performed among the negatives. Urinalyses were normal.

Due to the wide distribution and high prevalence of mansonellosis in the upper Amazon, chiefly in the Solimões River and its tributaries, the Authors emphasize that this disease should be kept in mind by all physicians working in that region.

AGRADECIMENTO

Somos gratos ao Dr. Benedito Bezerra, pela sua valiosa e dedicada colaboração na parte estatística dêste trabalho, inclusive fazendo a respectiva análise.

REFERÊNCIAS

1. AUGUSTIN, D. L. — Filariasis. (*In* Gradwohl, R. B. H., ed. — Clinical tropical medicine. Saint Louis, Mosby, 1951. p.871-873).

2. BATISTA, D.; OLIVEIRA, W. R.; RABELLO, V. D. & MORAES, M. — Estudo médico-social de uma população da hinterlândia amazônica. Em publicação na Rev. brasil. Geogr., 1960.

3. BIAGI F., F. — Observaciones sobre mansonelosis en la Provincia de Yucatan. I. Frecuencia. Medicina, México **36**:521-526, 1956.

4. BIAGI F., F. — Observaciones sobre mansonelosis en la Provincia de Yucatan. II. Manifestaciones clinicas. Medicina, México **36**:545-548, 1956.

5. BRUMPT, E. — Précis de parasitologia. 6e. éd. Paris, Masson, 1949. **1**:930-931.

6. COSTA, O. R. — Contribuição ao conhecimento da filariose na Amazônia. Rev. S.E.S.P. **8**:329-422, 1956.

7. CRAIG, C. F. & FAUST, E. C. — Parasitologia clínica. Rio de Janeiro, Guanabara, 1947. p.404-405.

8. DEANE, L. M.; RACHOU, R. G.; LACERDA, N. B. & MARTINS, J. S. — Alguns dados relativos à prevalência de *Mansonella ozzardi* no Brasil. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **6**:219-224, 1954.

9. DEANE, M. P. — Sôbre a incidência de filárias humanas em Manaus, Estado do Amazonas. Rev. S.E.S.P. **2**:849-858, 1949.

10. LACERDA, N. B. & RACHOU, R. G. — Filarioses humanas nas sedes municipais do Estado do Amazonas e dos Territórios do Acre, Guaporé e Rio Branco. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. **8**:437-442, 1956.

11. MANSON, P. — Maladies des pays chauds. Paris, Masson, 1904. p.591-593.

12. MANSON-BAHR, P. — Doenças tropicais. Rio de Janeiro, Guanabara, 1943. 2:880.

13. MONTENEGRO, L. — Quadro vermelho em uma comunidade do interior do Amazonas. Hospital, Rio de Janeiro 56:499-503, 1959.

14. MONTESTRUC, E.; BLACHE, R. & LABORDE, R. — Action du 1-diéthyl-carbamyl-4-méthyl-pipérazine sur *Filaria ozzardi*. Bull. Soc. Pathol. éxot. 43:275-278, 1950.

15. MORAES, M. — Contribuição ao estudo da mansonelose no Estado do Amazonas; inquérito hemoscópico em Codajás... Hospital, Rio de Janeiro 54:887-892, 1958.

16. MORAES, M. A. P. — Inquérito sôbre parasitos intestinais na cidade de Codajás, Estado do Amazonas. Rev. brasil. Med. 16: 488-491, 1959.

17. PESSÔA, S. B. — Parasitologia médica. 4ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1954. p. 709-710.

18. RACHOU, R. G. & DEANE, L. M. — Filarioses humanas no Brasil; conhecimento atual de sua distribuição geográfica e transmissão. Rev. brasil. Malariol. & Doenças trop. 6:377-387, 1954.

19. RHODAIN, J. —La pathogénie des filarioses humaines. Acta Tertii de Tropicis atque Malariae Morbis 1:205-217, 1938.

20. ROMITI, C. — Filariasis in British Guyana. Tr. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. 28:613-626, 1935.

21. STRONG, H. P., ed. — Stitt's Diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases. 7th ed. Philadelphia, Blakiston, 1945. 2:1339-1341.

Recebido para publicação em 30 agôsto 1960.

Noticiário

PRÊMIO "SILVA LIMA" DE MEDICINA TROPICAL

Comemorou-se a 10 de fevereiro de 1960 o cinqüentenário da morte de José Francisco da Silva Lima.

Como homenagem a essa figura pioneira de médico e de pesquisador consagrado da nossa patologia, esta Revista instituiu um prêmio, no valor de Cr$ 25.000,00, a ser conferido ao melhor trabalho de investigação sôbre medicina tropical, inédito ou publicado no ano de 1960, por estudantes ou médicos, com menos de 5 anos de formado, das escolas médicas do País.

O prazo para inscrição encerra-se a 10 de janeiro de 1961, devendo os trabalhos serem endereçados à Revista do Instituto de Medicina Tropical, Av. Dr. Arnaldo, Caixa Postal 2921, São Paulo. Fone: 51-6171.

II CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

No próximo dia 2 de janeiro, às 8,30 horas, no Serviço do Prof. João Alves Meira, terá início o II Curso de pós-graduação em Medicina Tropical. Estão inscritos para êste curso os seguintes colegas: Drs. Maurício Mota de Avelar Alchorne (Recife), Maurício Gattas Bara (Juiz de Fora), Edelweiss Teixeira da Silva (Uberaba), Ondina Botelho do Nascimento Filha (São Paulo), Jacob Kipnis (São Paulo), Nelson Rangel (Espírito Santo), José Fernando Montenegro Figueiredo (Salvador), Olindo Adrian Luis Martino (Buenos Aires), Fidias Muci Mendonza (Venezuela), Joel Salazar Hidalgo (Venezuela), Ruy Machado da Silva (Salvador), José Landucci Brunini (São Paulo), Rubens Valeriano Furtado Fabrício da Silva (Pôrto Alegre), Antonio Antunes Planella (Rio Grande do Sul), Luiz Carlos de Brito Lyra (Rio de Janeiro), Henrique Elkis (São Paulo), Leila Uafae (São Paulo), Açucena Raphael (São Paulo), Geni Maria Martino Coronel (São Paulo), Manuel Antonio Vásquez Bernal (Panamá), Toshimi Minami (São Paulo), Deria Horie (São Paulo), Fernando Januário Pinto (São Paulo), Luiz Henrique Camargo Paschoal (São Paulo), Manoel Luis T. de Moraes (Rio Grande do Sul) e Dinah Borges de Almeida (São Paulo).

INSTITUTO DE MEDICINA PREVENTIVA DA UNIVERSIDADE DO CEARÁ

Um "Curso de Doenças Transmissíveis Endêmicas" foi programado para o mês de novembro do corrente ano, sob a direção do Prof. Samuel Pessôa, especialmente convidado pela Universidade do Ceará.

Algumas aulas estarão a cargo dos Drs. Luiz Hildebrando Pereira da Silva e Luís Rey, do Departamento de Parasitologia da Faculdade de Medicina da USP.

NOVOS DOCENTES DA FACULDADE DE MEDICINA DA UPS

Na Cadeira de Parasitologia desta Faculdade conquistaram o título de Docente Livre os assistentes: Luiz Hildebrando Pereira da Silva, com tese sôbre "Ação de alguns análogos de purina, em particular do aminonucleosídio da estilomicina sôbre o *Toxoplasma gondii* em cultura de tecido e na infecção experimental de camundongo"; Rubens Campos, com tese sôbre "A ação anti-helmíntica do hidroxinaftoato de befênio".

Na Cadeira de Microbiologia e Imunologia, o título de Docente Livre foi outorgado ao assistente Celeste Fava Netto que defendeu tese sôbre "Contribuição para o estudo imunológico da blastomicose sul-americana".